

## 2-aryl-substituted pyridines

Patent Number:  US5925645

Publication date: 1999-07-20

Inventor(s): MUELLER-GLIEMANN MATTHIAS (DE); BRANDES ARNDT (DE); BISCHOFF HILMAR (DE); LOEGERS MICHAEL (DE); SCHMIDT DELF (DE); SCHMIDT GUNTER (DE); WOHLFEIL STEFAN (DE); ANGERBAUER ROLF (JP)

Applicant(s): BAYER AG (DE)

Requested Patent:  EP0796846, B1

Application Number: US19970816290 19970313

Priority Number (s): DE19961010932 19960320

IPC Classification: A61K31/44; C07D213/30; C07D213/50; C07D213/38

EC Classification: C07D213/30B, C07D213/30C, C07D213/50, C07D213/38, C07D401/06, C07D417/06

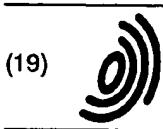
Equivalents: AU1628097, BG101339, BR9701348, CA2200175, CZ9700843,  DE19610932, DK796846T,  EE9700060, ES2150157T, GR3034546T, HR970105, HU9700610, ID16292, JP9255574, NO971269, NZ314419, PL319050, SG50805, SK36197,  TR9700213, ZA9702375

### Abstract

The 2-aryl-substituted pyridines are prepared by reacting pyridylaldehydes with organometallic compounds and then selectively reducing the products. The 2-aryl-substituted pyridines are suitable as active compounds in medicaments, in particular in medicaments for the treatment of arteriosclerosis.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

BEST AVAILABLE COPY



(19)

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 796 846 A1

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:  
24.09.1997 Patentblatt 1997/39

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: C07D 213/30, C07D 213/50,  
C07D 213/38, C07D 401/06,  
C07D 417/06, A61K 31/44

(21) Anmeldenummer: 97103813.8

(22) Anmeldetag: 07.03.1997

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE

Benannte Erstreckungsstaaten:

LT LV RO SI

(30) Priorität: 20.03.1996 DE 19610932

(71) Anmelder: BAYER AG  
51368 Leverkusen (DE)

(72) Erfinder:

• Schmidt, Gunter, Dr.  
42115 Wuppertal (DE)

- Angerbauer, Rolf, Dr.  
Higashinada-ku, Kobe-shi (JP)
- Brandes, Arndt, Dr.  
42115 Wuppertal (DE)
- Lögers, Michael, Dr.  
42327 Wuppertal (DE)
- Müller-Gliemann, Matthias, Dr.  
42719 Solingen (DE)
- Bischoff, Hilmar, Dr.  
42113 Wuppertal (DE)
- Schmidt, Delf, Dr.  
42113 Wuppertal (DE)
- Wohlfeil, Stefan, Dr.  
40721 Hilden (DE)

### (54) 2-Aryl-substituierte Pyridine

(57) Die 2-Aryl-substituierten Pyridine werden hergestellt, indem Pyridylaldehyde mit metallorganischen Verbindungen umgesetzt und anschließend selektiv reduziert werden. Die 2-Aryl-substituierten Pyridine eignen sich als Wirkstoffe in Arzneimitteln insbesondere in Arzneimitteln zur Behandlung von Arteriosklerose.

EP 0 796 846 A1

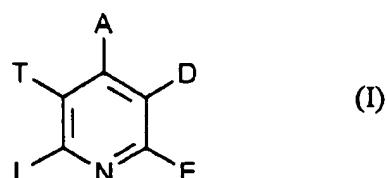
**Beschreibung**

Die vorliegende Erfindung betrifft 2-Aryl-substituierte Pyridine, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln.

- 5 Aus der US 5 169 857 sind 7-(polysubstituierte Pyridyl) 6-heptenoate zur Behandlung der Arteriosklerose, Lipoproteinaemia und Hyperproteinaemia bekannt. Außerdem wird die Herstellung von 7-(4-Aryl-3-pyridyl)-3,5-dihydroxy-6-heptenoate in der EP 325 130 beschrieben.

Die vorliegende Erfindung betrifft 2-Aryl-substituierte Pyridine der allgemeinen Formel (I).

10



15

20 in welcher

A und E gleich oder verschieden sind und für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro oder 25 durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Hydroxalkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 7 Kohlenstoffatomen, oder durch eine Gruppe der Formel  $\text{-NR}^1\text{R}^2$  substituiert ist,  
worin

30 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

35 D für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das durch Hydroxy substituiert ist,

L für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 35 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch Hydroxy substituiert ist,

40 T für einen Rest der Formel  
 $\text{R}^3\text{—X—}$  oder

45



45

steht,  
worin

50 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden sind und Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, oder einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclylus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, Halogen, Hydroxy, Carboxyl, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl, Phenoxy oder Phenylthio substituiert sind, die ihrerseits durch Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können,

55 und/oder die Cyclen gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel  $\text{-NR}^7\text{R}^8$  substituiert sind,  
worin

EP 0 796 846 A1

- R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> haben,
- X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils 2 bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach durch Hydroxy oder Halogen substituiert sind,
- 5 R<sup>5</sup> Wasserstoff bedeutet,  
und
- 10 R<sup>6</sup> Wasserstoff, Halogen, Azido, Trifluormethyl, Mercapto, Hydroxy, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> bedeutet,  
worin
- 15 R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup> gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> haben,  
oder
- 15 R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom eine Carbonylgruppe bilden,

und deren Salze.

Die erfindungsgemäßen 2-Aryl-substituierten Pyridine können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethyldiamin oder 2-Phenylethylamin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweiligen Mischungen. Diese Mischungen der Enantiomeren und Diastereomeren lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

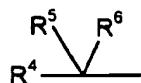
Heterocyclicus, gegebenenfalls benzokondensiert, steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen gesättigten oder ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen, vorzugsweise 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclicus, der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten kann. Beispielsweise seien genannt: Indolyl, Isochinolyl, Chinolyl, Benzo[b]thiophen, Benzothiazolyl, Benzo[b]furanyl, Pyridyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Morpholinyl oder Piperidyl. Bevorzugt sind Chinolyl, Indolyl, Pyridyl und Benzothiazolyl.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),  
in welcher

- 45 A und E gleich oder verschieden sind und für Phenyl oder Naphthyl stehen, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> substituiert sind,  
worin
- 50 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- 55 D für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen steht, das durch Hydroxy substituiert ist,
- L für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl steht, oder  
für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder durch Hydroxy substituiert ist,

EP 0 796 846 A1

- T für einen Rest der Formel  
 $R^3-X-$  oder
- 5
- 10 steht,  
 worin
- 15  $R^3$  und  $R^4$  gleich oder verschieden sind und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten, oder Naphthyl, Phenyl, Pyridyl, Chinolyl, Indolyl, Benzthiazolyl oder Tetrahydronaphthalinyl bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Carboxyl, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl, Phenoxy oder Phenylthio substituiert sind, die ihrerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können, und/oder die Cyclen gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel  $-NR^7R^8$  substituiert sind,
- 20 worin
- $R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von  $R^1$  und  $R^2$  haben,
- 25 X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils 2 bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach durch Hydroxy oder Fluor substituiert sind,
- 30  $R^5$  Wasserstoff bedeutet,  
 und
- 35  $R^6$  Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Mercapto, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel  $-NR^9R^{10}$  bedeutet, worin
- 40  $R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von  $R^1$  und  $R^2$  haben,  
 oder
- 45  $R^5$  und  $R^6$  gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom eine Carbonylgruppe bilden,  
 und deren Salze.
- 40 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),  
 in welcher
- 50 A und E gleich oder verschieden sind und für Phenyl oder Naphthyl stehen, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind,
- D für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das durch Hydroxy substituiert ist,
- 55 L für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Cyclopentyl oder Cyclohexyl substituiert ist,
- 55 T für einen Rest der Formel  
 $R^3-X-$  oder



5

steht,  
worin

10

$R^3$  und  $R^4$  gleich oder verschieden sind und Cyclopropyl, Phenyl, Pyridyl, Chinolyl, Indolyl, Naphthyl, Benzthiazolyl oder Tetrahydronaphthalinyl bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Carboxyl, Amino, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl, Phenoxy oder Phenylthio substituiert sind, die ihrerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können,  
worin

15

$X$  geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit 2 bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach durch Hydroxy oder Fluor substituiert sind,

$R^5$  Wasserstoff bedeutet,  
und

25

$R^6$  Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Azido, Trifluormethyl, Amino, Hydroxy, Trifluormethoxy, Methoxy oder Mercapto bedeutet,  
oder

30

$R^5$  und  $R^6$  gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom eine Carbonylgruppe bilden,

und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),  
in welcher

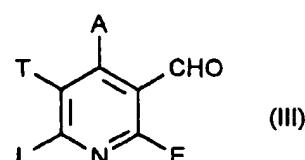
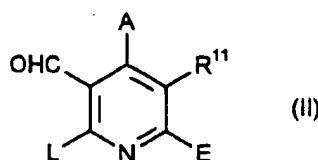
35

A für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Methyl, Nitro oder Methoxy substituiert ist.

Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

40 Verbindungen der allgemeinen Formel (II) oder (III)

45



50

in welcher

A, E, L und T die oben angegebene Bedeutung haben,  
und

55

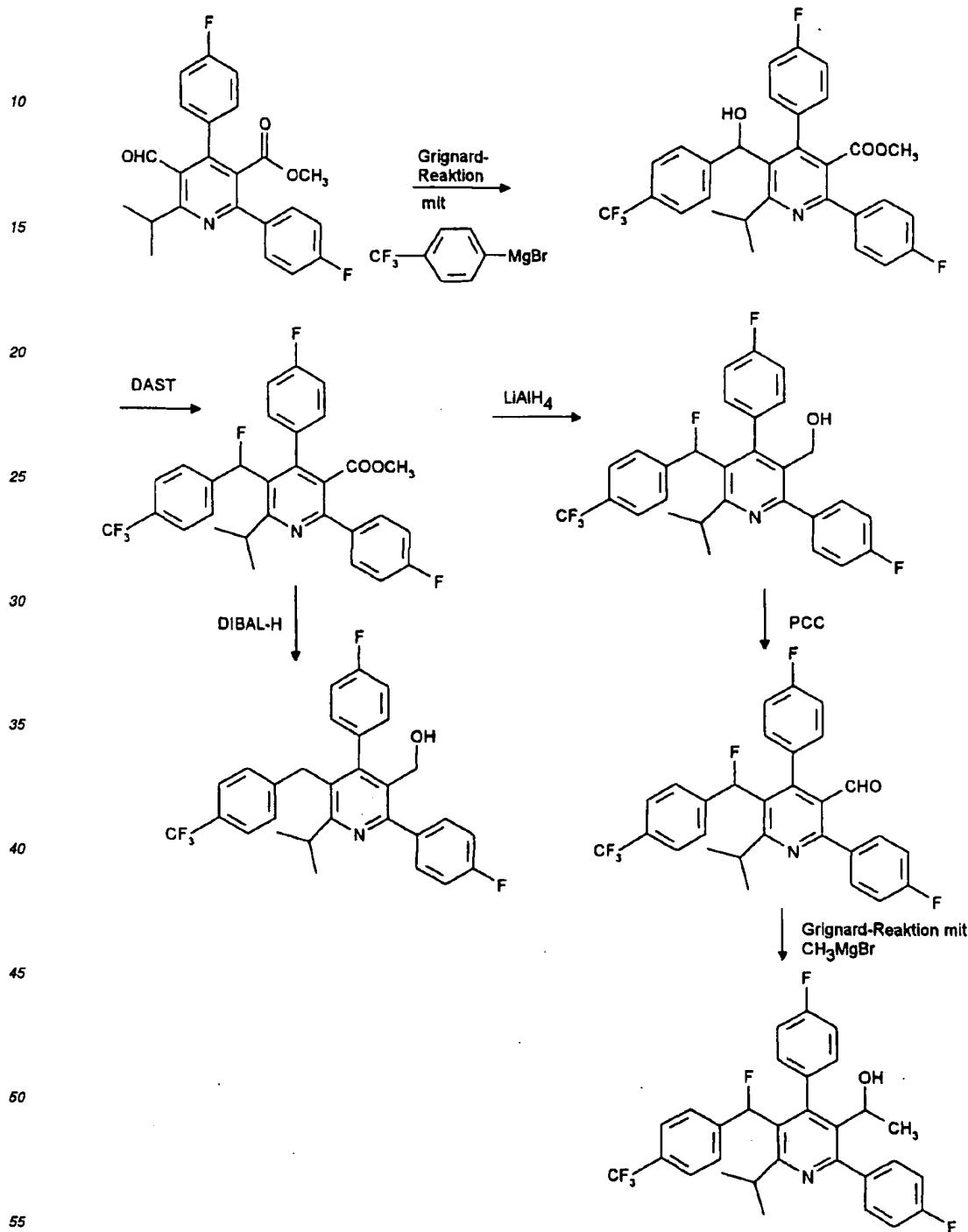
$R^{11}$  für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

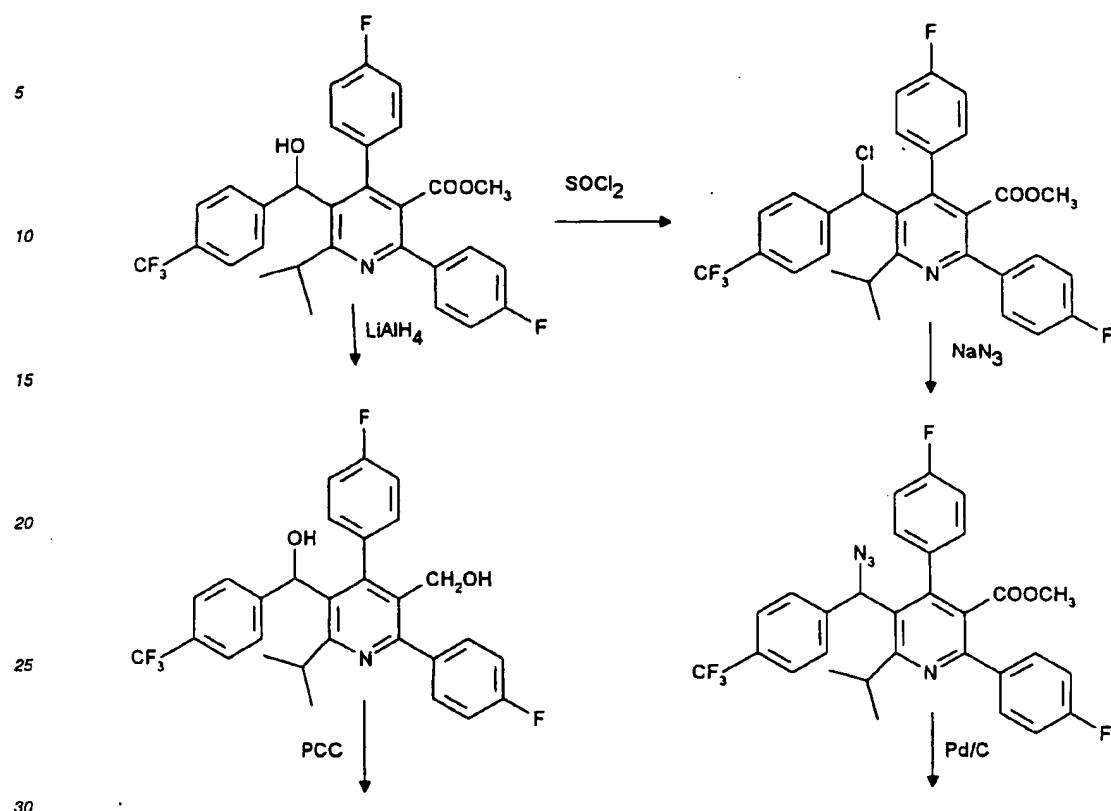
entweder zunächst mit metallorganischen Reagenzien, insbesondere Grignard- oder Wittig-Reaktionen in inerten Lösemitteln umgesetzt, gegebenenfalls weitere Derivatisierung nach üblichen Methoden durchgeführt und anschließend in

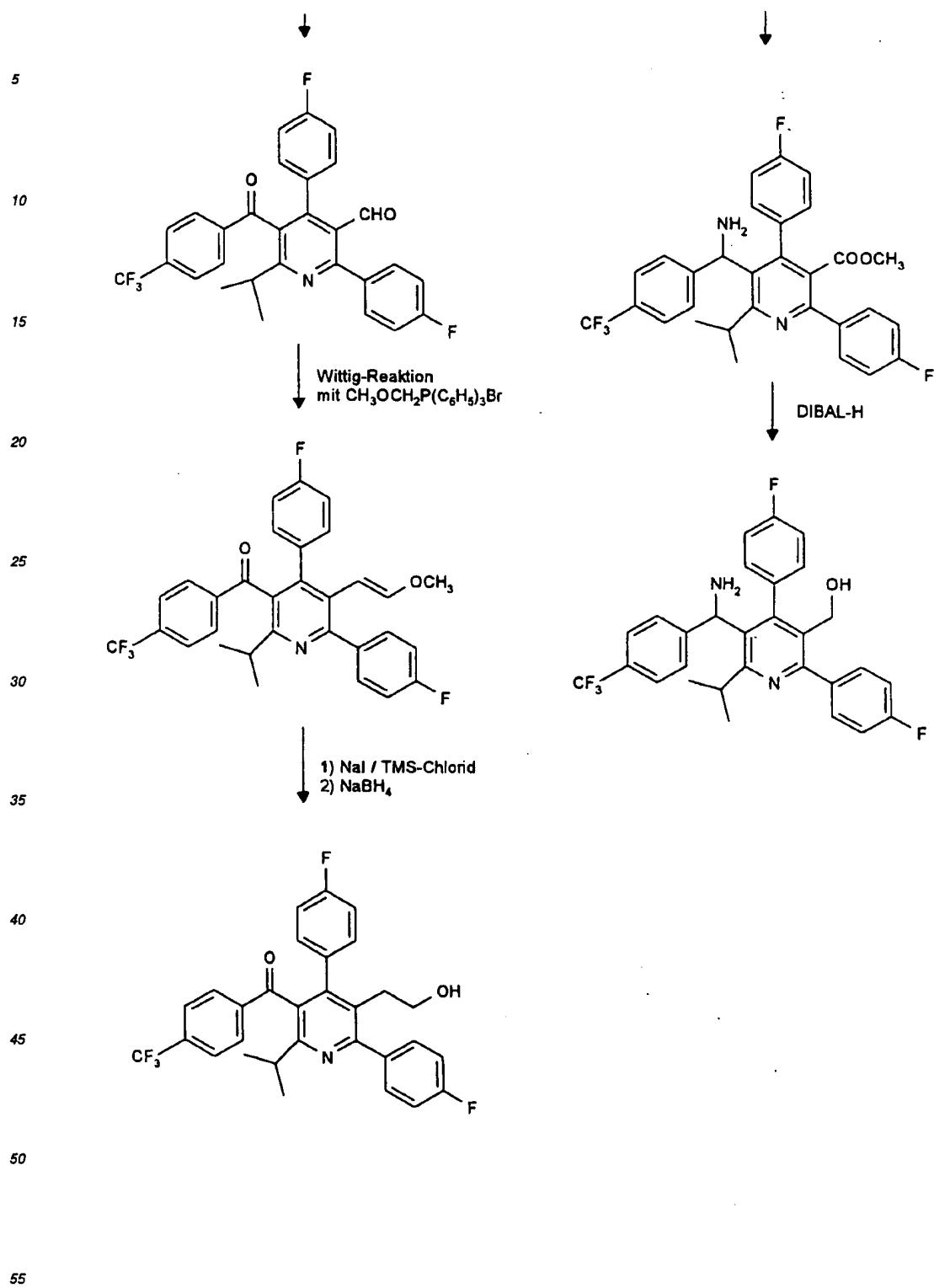
inerten Lösemitteln reduziert,  
oder im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (III) direkten Reduktionen, gegebenenfalls über mehrere Stufen,  
durchgeführt.

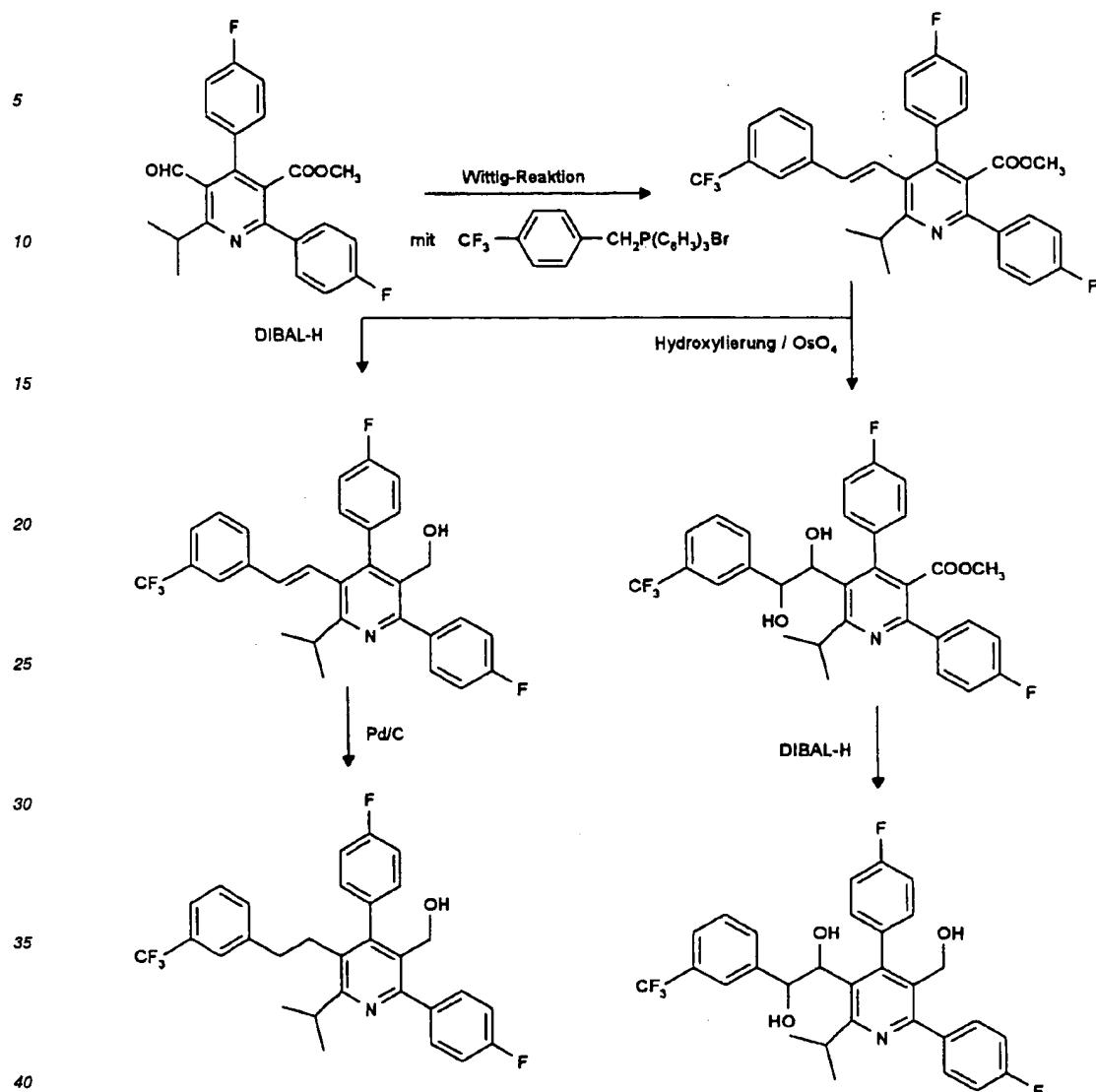
Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

5









Als Lösemittel eignen sich Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylool, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt ist Dichlormethan.

Als metallorganische Reagenzien eignen sich beispielsweise Grignard-Systeme wie Mg/Brombenzotrifluorid und p-TriFluoromethylphenyllithium. Bevorzugt ist das System Mg/Brombenzotrifluorid.

Die Reduktionen und die Derivatisierungen erfolgen nach den oben aufgeführten Methoden.

Die Reduktionen erfolgen im allgemeinen in Ethern, wie beispielsweise Dioxan, Tetrahydrofuran oder Diethylether oder in Kohlenwasserstoffen wie beispielsweise Benzol, Hexan oder Toluol. Bevorzugt sind Toluol und Tetrahydrofuran.

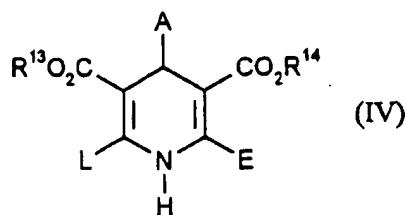
Als Reduktionsmittel eignen sich komplexe Metallhydride, wie beispielsweise Lithiumaluminiumhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Natriumaluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid, Dimethoxymethylaluminat-Natriumsalz oder Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)dihydroaluminat (Red-Al). Bevorzugt werden Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) und Dimethoxymethylaluminat- Natriumsalz.

## EP 0 796 846 A1

- Das Reduktionsmittel wird im allgemeinen in einer Menge von 4 mol bis 10 mol, bevorzugt von 4 mol bis 5 mol bezogen auf 1 mol der zu reduzierenden Verbindungen eingesetzt.
- Die Reduktion verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +50°C, bevorzugt von -78°C bis 0°C, besonders bevorzugt bei -78°C, jeweils in Abhängigkeit von der Wahl des Reduktionsmittels sowie Lösemittel.
- 5 Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.
- Die Reduktionen können aber auch mit Reduktionsmitteln, die für die Reduktion von Ketonen zu Hydroxyverbindungen geeignet sind, durchgeführt werden. Besonders geeignet ist hierbei die Reduktion mit Metallhydriden oder komplexen Metallhydriden in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Trialkylborans. Bevorzugt wird 10 die Reduktion mit komplexen Metallhydriden wie beispielsweise Lithiumboranat, Natriumboranat, Kaliumboranat, Zinkboranat, Lithium-trialkylhydrido-boranat oder Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt wird die Reduktion mit Natriumborhydrid, in Anwesenheit von Triethylboran durchgeführt.
- Die Hydrierung erfolgt nach üblichen Methoden mit Wasserstoff in Anwesenheit von Edelmetalkatalysatoren, wie beispielsweise Pd/C, Pt/C oder Raney-Nickel in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise in Alkoholen 15 wie beispielsweise Methanol, Ethanol oder Propanol, in einem Temperaturbereich von -20°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis +50°C, bei Normaldruck oder Überdruck.
- Als Derivatisierungen seien beispielhaft folgende Reaktionstypen genannt: Oxidationen, Reduktionen, Hydrierungen, Halogenierung, Wittig/Grignard-Reaktionen und Amidierungen/Sulfoamidierungen.
- Als Basen kommen für die einzelnen Schritte die üblichen stark basischen Verbindungen in Frage. Hierzu gehören 20 bevorzugt lithiumorganische Verbindungen wie beispielsweise N-Butyllithium, sec.-Butyllithium, tert.-Butyllithium oder Phenyllithium, oder Amide wie beispielsweise Lithiumdiisopropylamid, Natriumamid oder Kaliumamid, oder Lithiumhexamethylsilylamid, oder Alkalihydride wie Natriumhydrid oder Kaliumhydrid. Besonders bevorzugt werden N-Butyllithium und Natriumhydrid eingesetzt.
- Als Basen eignen sich außerdem die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide 25 oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat. Besonders bevorzugt werden Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid eingesetzt.
- Als Lösemittel eignen sich für die einzelnen Reaktionsschritte auch Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol oder tert.Butanol. Bevorzugt ist tert.Butanol.
- 30 Gegebenenfalls ist es nötig, einige Reaktionsschritte unter Schutzgasatmosphäre durchzuführen.
- Die Halogenierungen erfolgen im allgemeinen in einem der oben aufgeführten chlorierten Kohlenwasserstoffen, wobei Methylenechlorid bevorzugt ist.
- Als Halogenierungsmittel eignen sich beispielsweise Diethylamino-Schwefeltrifluorid (DAST) oder SOCl<sub>2</sub>.
- Die Halogenierung verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +50°C, bevorzugt von -78°C 35 bis 0°C, besonders bevorzugt bei -78°C, jeweils in Abhängigkeit von der Wahl des Halogenierungsmittels sowie Lösemittel.
- Die Halogenierung verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.
- Als Wittig-Reagenzien eignen sich die üblichen Reagenzien. Bevorzugt ist 3-Trifluormethylbenzyltriphenylphosphoniumbromid.
- 40 Als Basen eignen sich im allgemeinen eine der oben aufgeführten Basen, vorzugsweise Li-bis-(triethylbutyl)amid.
- Die Base wird in einer Menge von 0,1 mol bis 5 mol, bevorzugt von 0,5 mol bis 2 mol jeweils bezogen auf 1 mol der Ausgangsverbindung eingesetzt.
- Die Umsetzung mit Wittig-Reagenzien wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt bei 25°C bis 40°C, durchgeführt.
- 45 Die Wittig-Reaktionen werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, das Verfahren bei Unterdruck oder bei Überdruck durchzuführen (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).
- Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind bekannt oder können hergestellt werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

50

55



10

in welcher

- A, E und L die oben angegebene Bedeutung haben,  
 15 R¹³ und R¹⁴ gleich oder verschieden sind und für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen,

mit Oxidationsmitteln in inerten Lösemitteln oxidiert  
 und

- 20 in einem zweiten Schritt selektiv die Alkoxy carbonylfunktion (CO₂R¹³) zur Hydroxyfunktion reduziert.

Als Lösemittel eignen sich für die Oxidation Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glycoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylool, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder Essigester, oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt ist Dichlormethan.

Als Oxidationsmittel eignen sich beispielsweise 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-benzochinon, Pyridiniumchlorochromat (PCC), Osmiumtetroxid und Mangandioxid. Bevorzugt ist für den oben aufgeführten Schritt 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-benzochinon (DDQ).

- 30 Das Oxidationsmittel wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 2 mol bis 5 mol bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) eingesetzt.

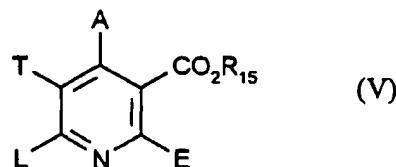
Die Oxidation verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -50°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis Raumtemperatur.

- 35 Die Oxidation verläuft im allgemeinen bei Normaldruck. Es ist aber auch möglich, die Oxidation bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchzuführen.

Die 1,4-Dihydropyridin-3,5-dicarbonsäureester der allgemeinen Formel (IV) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) sind größtenteils neu und werden hergestellt, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

40



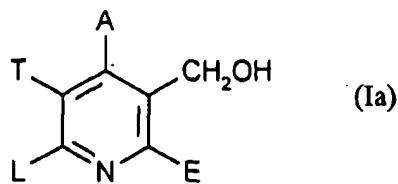
50 in welcher

A, E, L und T die oben angegebene Bedeutung haben  
 und

- 55 R¹⁵ für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,

zunächst durch Reduktion der Alkoxy carbonylfunktion in die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)

5



10

in welcher

- A, E, L und T die oben angegebene Bedeutung haben,
- 15 Überführt, und in einem zweiten Schritt die Hydroxymethylfunktion nach den oben aufgeführten Bedingungen, vorzugsweise mit Pyridiniumchlorochromat (PCC) zum Aldehyd oxidiert.
- Die einzelnen Reaktionsschritte werden im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -10°C bis +160°C, vor-  
20 zugsweise von 0°C bis +100°C und Normaldruck durchgeführt.
- Die Verbindungen der allgemeinen Formel (V) werden in Analogie zu der oben beschriebenen Methode zur Her-  
stellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (II) hergestellt.
- Die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.
- Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (Ia) haben ein nicht vorhersehbares phar-  
25 makologisches Wirkspektrum.
- Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I) und (Ia) besitzen wertvolle, im Vergleich zum Stand der Technik überlegene, pharmakologische Eigenschaften, insbesondere sind sie hochwirksame Inhibitoren des Cholesterin-Ester-Transfer-Proteins (CETP) und stimulieren den Reversen Cholesterintransport. Die erfindungsgemä-  
30 ßen Wirkstoffe bewirken eine Senkung des LDL-Cholesterinspiegels im Blut bei gleichzeitiger Erhöhung des HDL-Cholesterinspiegels. Sie können deshalb zur Behandlung von Hyperlipoproteinämie, Dislipidämie, Hypertriglyceridämie, kombinierte Hyperlipidämie oder Arteriosklerose eingesetzt werden.
- Die Erfindung betrifft außerdem die Kombination von erfindungsgemäßen 2-Aryl-substituierten Pyridinen der allge-  
meinen Formel (I) mit einem Glucosidase- und/oder Amylasehemmer zur Behandlung von familiärer Hyperlipidaemien,  
der Fettsucht (Adipositas) und des Diabetes mellitus. Glucosidase- und/oder Amylasehemmer im Rahmen der Erfin-  
35 dung sind beispielsweise Acarbose, Adiposine, Voglibose, Miglyitol, Emiglyitate, MDL-25637, Camiglylose (MDL-73945), Tendamistate, AI-3688, Trestatin, Pradimicin-Q und Salbastatin.
- Bevorzugt ist die Kombination von Acarbose, Miglyitol, Emiglyitate oder Voglibose mit einer der oben aufgeführten erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I).
- Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit Cholesterin senkenden Vastatinen  
40 oder Apo B senkenden Prinzipien kombiniert werden, um Dyslipidämien, kombinierte Hyperlipidämien, Hypercholeste-  
rolämien oder Hypertriglyceridämien zu behandeln.
- Die genannten Kombinationen sind auch zur primären oder sekundären Prävention koronarer Herzkrankungen (z.B. Myokardinfarkt) einsetzbar.
- Vastatine im Rahmen der Erfindung sind beispielsweise Lovastatin, Simvastatin, Pranastatin, Fluvastatin, Atorva-  
45 statin und Cerivastatin. Apo B senkende Mittel sind zum Beispiel MTP-Inhibitoren.
- Bevorzugt ist die Kombination von Cerivastatin oder Apo B-Inhibitoren mit einer der oben aufgeführten erfindungs-  
gemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I).
- Die pharmakologische Wirkung der erfindungsgemäßen Stoffe wurde in folgendem Test bestimmt:

#### 50 CETP-Inhibitions-Testung

##### 1. Gewinnung von CETP

- CETP wird aus humanem Plasma durch Differential-Zentrifugation und Säulenchromatographie in partiell gereinigter Form gewonnen und zum Test verwendet. Dazu wird humanes Plasma mit NaBr auf eine Dichte von 1,21 g pro ml eingestellt und 18 h bei 50.000 Upm bei 4°C zentrifugiert. Die Bodenfraktion ( $d > 1,21 \text{ g/ml}$ ) wird auf eine Sephadex® Phenyl-Sepharose 4B (Fa. Pharmacia) Säule aufgetragen, mit 0,15 m NaCl/0,001 m TrisHCl pH 7,4 gewaschen und anschließend mit dest. Wasser eluiert. Die CETP-aktiven Fraktionen werden gepoolt, gegen 50 mM Na Acetat pH 4,5 dialysiert und auf eine CM-Sepharose® (Fa. Pharmacia)-Säule aufgetragen. Mit einem linearen Gradienten (0-1 M NaCl) wird anschließend eluiert. Die gepoolten CETP-Fraktionen werden gegen 10 mM

TrisHCl pH 7,4 dialysiert und anschließend durch Chromatographie über eine Mono Q®-Säule (Fa. Pharmacia) weiter gereinigt.

**2. Gewinnung von radioaktiv markiertem HDL**

5 50 ml frisches humanes EDTA-Plasma wird mit NaBr auf eine Dichte von 1,12 eingestellt und bei 4°C im Ty 65-Rotor 18 h bei 50.000 Upm zentrifugiert. Die Oberphase wird zur Gewinnung von kaltem LDL verwendet. Die Unterphase wird gegen 3\*4 l PDB-Puffer (10 mM Tris/HCl pH 7,4, 0,15 mM NaCl, 1 mM EDTA, 0,02% NaN<sub>3</sub>) dialysiert. Pro 10 ml Retentativolumen wird anschließend 20 µl <sup>3</sup>H-Cholesterin (Dupont NET-725; 1 µC/µl gelöst in Ethanol) hinzugesetzt und 72 h bei 37°C unter N<sub>2</sub> inkubiert.

10 Der Ansatz wird dann mit NaBr auf die Dichte 1,21 eingestellt und im Ty 65-Rotor 18 h bei 50.000 Upm bei 20°C zentrifugiert. Man gewinnt die Oberphase und reinigt die Lipoproteinfaktionen durch Gradientenzentrifugation. Dazu wird die isolierte, markierte Lipoproteinfaktion mit NaBr auf eine Dichte von 1,26 eingestellt. Je 4 ml dieser Lösung werden in Zentrifugenrührchen (SW 40-Rotor) mit 4 ml einer Lösung der Dichte 1,21 sowie 4,5 ml einer Lösung von 1,063 überschichtet (Dichtelösungen aus PDB-Puffer und NaBr) und anschließend 24 h bei 38.000 Upm und 20°C im SW 40-Rotor zentrifugiert. Die zwischen der Dichte 1,063 und 1,21 liegende, das markierte HDL enthaltende Zwischenschicht wird gegen 3\*100 Volumen PDB-Puffer bei 4°C dialysiert. Das Retentat enthält radioaktiv markiertes <sup>3</sup>H-CE-HDL, das auf ca. 5x10<sup>6</sup> cpm pro ml eingestellt zum Test verwendet wird.

20 **3. Testdurchführung**

Zur Testung der CETPAktivität wird die Übertragung von <sup>3</sup>H-Cholesterol-ester von humanen HDL-Lipoproteinen auf biotinylierte LD-Lipoproteine gemessen.

Die Reaktion wird durch Zugabe von Streptavidin-SPA®-beads (Fa. Amersham) beendet und die übertragene Radioaktivität direkt im Liquid Scintillation Counter bestimmt.

25 Im Testansatz werden 10 µl HDL-<sup>3</sup>H-Cholesterolester (~ 50.000 cpm) mit 10 µl Biotin-LDL (Fa. Amersham) in 50 mM Hepes / 0,15 M NaCl / 0,1% Rinderserumalbumin / 0,05% NaN<sub>3</sub> pH 7,4 mit 10 µl CETP (1 mg/ml) und 3 µL Lösung der zu prüfenden Substanz (in 10% DMSO/ 1% RSA gelöst), für 18 h bei 37°C inkubiert. Anschließend werden 200 µl der SPA-Streptavidin-Bead-Lösung (Amersham TRKQ 7005) zugesetzt, 1 h unter Schütteln weiter inkubiert und anschließend im Scintillationszähler gemessen. Als Kontrollen dienen entsprechende Inkubationen mit 10 µl Puffer, 10 µl CETP bei 4°C sowie 10 µl CETP bei 37°C.

30 Die in den Kontrollansätzen mit CETP bei 37°C übertragene Aktivität wird als 100% Übertragung gewertet. Die Substanzkonzentration, bei der diese Übertragung auf die Hälfte reduziert ist, wird als IC<sub>50</sub>-Wert angegeben.

In der folgenden Tabelle sind die IC<sub>50</sub>-Werte (mol/l) für CETP-Inhibitoren angegeben:

Beispiel-Nr.	IC <sub>50</sub> -Wert (mol/l)
3	8 x 10 <sup>-7</sup>
14	7 x 10 <sup>-8</sup>
26	9 x 10 <sup>-7</sup>
31	5 x 10 <sup>-7</sup>
37	3 x 10 <sup>-7</sup>
42	1,7 x 10 <sup>-7</sup> bis 9 x 10 <sup>-8</sup>
45	3 x 10 <sup>-7</sup>
51	4 x 10 <sup>-7</sup>
53	1,7 x 10 <sup>-7</sup>
63	1,0 x 10 <sup>-6</sup>
68	8 x 10 <sup>-8</sup>
83	5 x 10 <sup>-6</sup>

Syrische Goldhamster aus werkseigener Zucht werden nach 24-stündigem Fasten narkotisiert (0,80 mg/kg Atropin, 0,80 mg/kg Ketavet® s.c., 30' später 50 mg/kg Nembutal i.p.). Anschließend wird die V.jugularis freipräpariert und

- kanüliert. Die Testsubstanz wird in einem geeigneten Lösemittel (in der Regel Adalat-Placebolösung: 60 g Glycerin, 100 ml H<sub>2</sub>O, ad 1000 ml PEG-400) gelöst und den Tieren über einen in die V.jugularis eingeführten PE-Katheter verabreicht. Die Kontrolltiere erhalten das gleiche Volumen Lösungsmittel ohne Testsubstanz. Anschließend wird die Vene abgebunden und die Wunde verschlossen. Nach verschiedenen Zeitpunkten - bis zu 24 Stunden nach Applikation der Testsubstanz - wird den Tieren durch Punktions des retro-orbitalen Venenplexus Blut entnommen (ca. 250 µl). Durch Inkubation bei 4°C über Nacht wird die Gerinnung abgeschlossen, anschließend wird 10 Minuten bei 6000 g zentrifugiert. Im so erhaltenen Serum wird der Gehalt an Cholesterin und Triglyceriden mit Hilfe modifizierter kommerziell erhältlicher Enzymtests bestimmt (Cholesterin enzymatisch 14366 Merck, Triglyceride 14364 Merck). Serum wird in geeigneter Weise mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.
- 10 100 µl Serum-Verdünnung werden mit 100 µl Testsubstanz in 96-Lochplatten versetzt und 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wird die optische Dichte bei einer Wellenlänge von 492 nm mit einem automatischen Platten-Lesegerät bestimmt (SLT-Spectra). Die in den Proben enthaltene Triglycerid/Cholesterinkonzentration wird mit Hilfe einer parallel gemessenen Standardkurve bestimmt.
- 15 Die Bestimmung des Gehaltes von HDL-Cholesterin wird nach Präzipitation der ApoB-haltigen Lipoproteine mittels eines Reagenziengemisch (Sigma 352-4 HDL Cholesterin Reagenz) nach Herstellerangaben durchgeführt.
- 20 Bei Versuchen zur Bestimmung der oralen Wirksamkeit wird syrischen Goldhamstern aus werkseigener Zucht Testsubstanz in DMSO gelöst und 0,5% Tylose suspendiert mittels Schlundsonde peroral verabreicht. Die Kontrolltiere erhalten identische Volumen Lösemittel ohne Testsubstanz. Anschließend wird den Tieren das Futter entzogen und zu verschiedenen Zeitpunkten - bis zu 24 Stunden nach Substanzapplikation - durch Punktions des retroorbitalen Venenplexus Blut entnommen. Die weitere Bearbeitung erfolgt wie oben beschrieben.

#### Bestimmung der CETP-Aktivität

- Nach intravenöser Applikation von 20 mg/kg der Verbindung aus Beispiel 42 findet sich eine ca. 50%ige Reduktion der ex vivo gemessenen CETP-Aktivität über einen Zeitraum von mindestens 2 Stunden. 24 Stunden nach Substanzapplikation sind die HDL-Cholesterinwerte in der substanzbehandelten Gruppe ca. 30% höher als in der Kontrollgruppe. Ebenso finden sich 24 Stunden nach Applikation von 100 mg/kg per os der Verbindung aus Beispiel 42 um 30% erhöhte HDL-Cholesterinspiegel in der substanzbehandelten Gruppe.
- 25 Nach Applikation von 2 x 45 mg/kg per os der Verbindung aus Beispiel 44 ist der Spiegel von HDL-Cholesterin 24 Stunden nach der ersten Applikation um 20% gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. Zu diesem Zeitpunkt ist der Spiegel der Triglyceride um 70% gegenüber der Kontrollgruppe erniedrigt.
- 30 Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösemittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

- 35 Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstreichen der Wirkstoffe mit Lösemitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Hilfslösemittel verwendet werden können.

40 Die Applikation erfolgt in üblicher Weise oral oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös, vorzugsweise oral.

Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen des Wirkstoffs unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

- 45 Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 20 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

- 50 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

#### 55 I. Laufmittel für DC

- A<sub>1</sub> = Petrolether 40/60 : Essigester 4:1  
A<sub>2</sub> = Petrolether 40/60 : Essigester 6:1  
A<sub>3</sub> = Petrolether 40/60 : Essigester 9:1

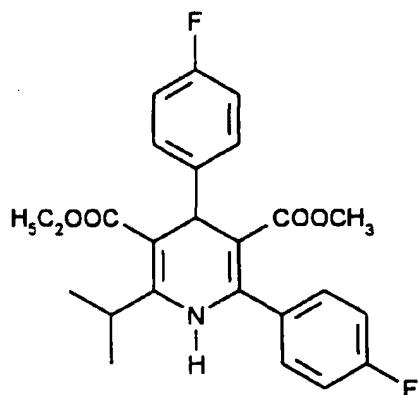
- A<sub>4</sub> = Toluol  
 A<sub>5</sub> = Toluol : Essigester 9:1  
 A<sub>6</sub> = Petrolether 40/60 : Essigester 2:1  
 A<sub>7</sub> = Petrolether : Essigester 5:1  
 5 A<sub>8</sub> = Toluol : Essigester 7:3  
 A<sub>9</sub> = Cyclohexan / Tetrahydrofuran 8:2  
 A<sub>10</sub> = Cyclohexan / Tetrahydrofuran 9:1  
 A<sub>11</sub> = Toluol : Essigester 8:2

10 AusgangsverbindungenBeispiel I

1,4-Dihydro-2,4-bis-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-ethylester

15

20



25

30

- 35 31 g (0,25 mol) p-Fluorbenzaldehyd, 49 g (0,25 mol) 4-Fluorbenzoylessigsäure-methylester und 39,25 g (0,25 mol) 3-Amino-4-methyl-pent-2-en-säure-ethylester werden in 150 ml Ethylen glykol bei einer Badtemperatur von 130°C 18 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Mischung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, dreimal mit 300 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten Etherphasen eingeengt, der Rückstand in 100 ml Toluol gelöst und an 700 ml Kieselgel (0,04 - 0,063 mm) mit Toluol als Elutionsmittel chromatographiert.

40

Ausbeute: 21,52 g (19,5% d.Th.)  
 R<sub>f</sub> = 0,29 (A<sub>5</sub>)

45

50

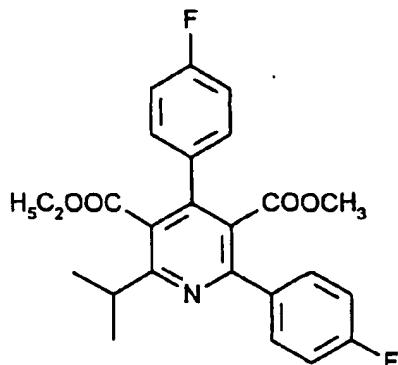
55

Beispiel II

2,4-Bis-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-4-pyridin-3,5-dicarbonsäure-3-methyl-5-ethylester

5

10



15

20

Zu einer Lösung von 6,0 g (13,59 mmol) der Verbindung aus Beispiel I in 180 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> p.a. gibt man 3,08 g (13,59 mmol) 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-p-benzochinon (DDQ) und röhrt 1 h bei Raumtemperatur. Dann wird über Kieselgel 60 abgesaugt, mit 200 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> nachgewaschen, die vereinigten Filtrate bis zu einem Öl eingeengt, das in Petrolether kristallisiert.

30

Ausbeute: 3,96 g (66,3% d.Th.)  
 $R_f = 0,54 (A_5)$

Beispiel III

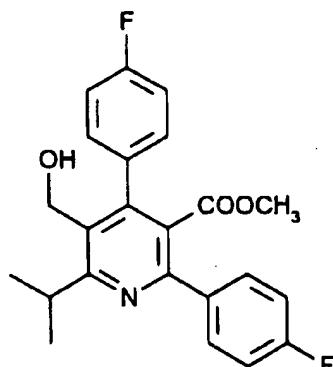
2,4-Bis-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-5-hydroxymethyl-pyridin-3-carbonsäure-methylester

35

40

45

50



Unter Argon gibt man zu einer Lösung von 34,5 g (0,0811 mol) der Verbindung aus Beispiel II in 300 ml THF p.a. 47,5 ml (0,166 mol, 2,05 eq.) einer 3,5-molaren Lösung von Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-dihydroaluminat (Red-Al) in Toluol bei Raumtemperatur langsam hinzu und röhrt 3 h nach. Die Reaktionslösung wird unter Eiskühlung mit 150 ml einer 20%igen Kaliumnatriumtartrat-Lösung versetzt und mit 200 ml Essigester extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel 60 zunächst mit Toluol, danach mit einem steigenden Anteil an Essigester (Toluol / Essigester = 9/1) chromatographiert. Die Eluate werden eingeengt und durch Verreiben mit Petrolether kristallisiert.

Ausbeute: 12,8 g (39,8% d.Th.)

 $R_f$  = 0,29 ( $A_5$ )**Beispiel IV**

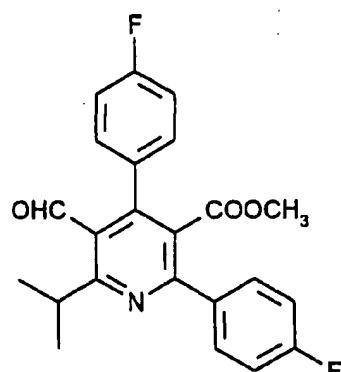
5

**2,4-Bis-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-5-formylpyridin-3-carbonsäure-methylester**

10

15

20



25

Zu einer Lösung von 30,3 g (0,0762 mol) der Verbindung aus Beispiel III in 500 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gibt man 15,55 g (0,1525 mol; 2,0 eq.) neutrales  $\text{Al}_2\text{O}_3$  und 32,93 g (0,1525 mol; 2 eq.) Pyridiniumchlorochromat (PCC) und röhrt 1 h bei Raumtemperatur. Man saugt über Kieselgel ab, wäscht mit 600 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  nach und engt das Filtrat im Vakuum ein, wobei das Produkt auskristallisiert.

30

Ausbeute: 13,9 g (90,1% d.Th.)

 $R_f$  = 0,8 ( $A_{11}$ )**Beispiel V**

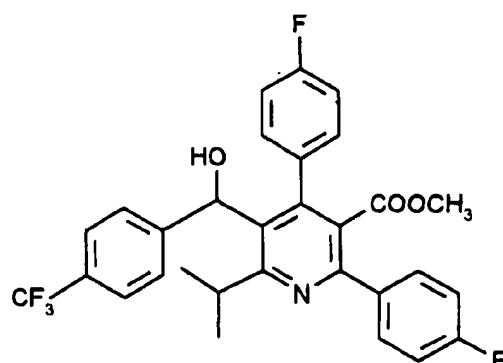
35

**4,6-Bis-p-fluorphenyl-2-isopropyl-3-[[(p-trifluormethylphenyl)-hydroxymethyl]-pyridin-5-carbonsäure-methylester**

40

45

50



- 55 215,8 mg (8,88 mmol) Magnesiumspäne werden in 30 ml THF p.a. vorgelegt, unter Argon zum Rückflußkochen erhitzt und 1,34 ml (9,56 mmol; 1,4 eq.) 4-Brombenzotrifluorid mittels Spritze rasch zugetropft. Nach anfänglich sehr heftiger Reaktion wird 30 min unter Rückfluß gekocht; danach läßt man auf Raumtemperatur abkühlen (Grignard-Reagenz). 2,7 g (6,83 mmol) der Verbindung aus Beispiel IV werden in 20 ml THF p.a. gelöst, unter Argon auf -78°C gekühlt und dann das Grignard-Reagenz mittels Spritze addiert. Danach wird der Ansatz ohne Kühlung 45 min gerührt. Die Reak-

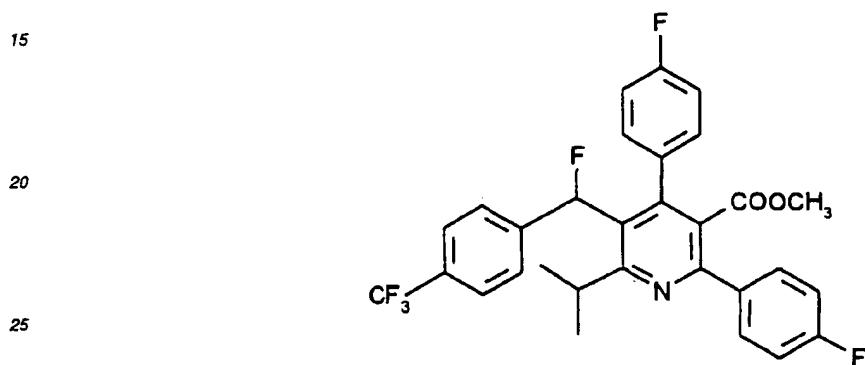
EP 0 796 846 A1

tionslösung wird in 250 ml Essigester / NH<sub>4</sub>Cl-Lösung (1:1) verteilt, die organische Schicht abgetrennt, die wäßrige Schicht zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der ölige Rückstand wird mit Petrolether kristallisiert, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

- 5 Ausbeute: 2,55 g (69% d.Th.)  
 R<sub>f</sub> = 0,42 (A<sub>5</sub>)

**Beispiel VI**

- 10 2,4-Bis-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-5-[4-(trifluorophenyl)-fluormethyl]-pyridin-3-carbonsäure-methylester

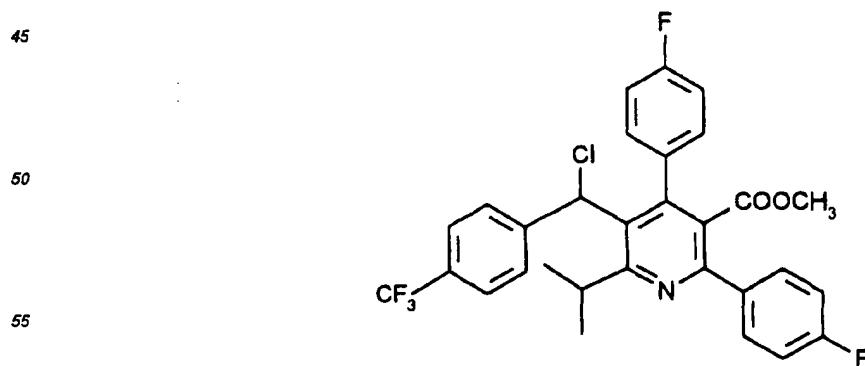


- 30 Zu einer Lösung von 600 mg (1,108 mmol) der Verbindung aus Beispiel V in 15 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> p.a. werden bei -70°C unter Argon 0,22 ml (1,66 mmol, 1,5 eq.) Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) mittels Spritze zugegeben, das Kältebad entfernt und 1 h bei -5°C gerührt. Danach wird die Reaktionslösung in Essigester / NH<sub>4</sub>Cl-Lösung verteilt, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase einmal mit Essigester gewaschen. Die vereinigten Essigesterphasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum eingeengt und der Rückstand durch Verreiben mit Petrolether kristallisiert.

- 35 Ausbeute: 359 mg (59,6% d.Th.)  
 R<sub>f</sub> = 0,79 (A<sub>5</sub>)

**Beispiel VII**

- 40 2,4-Bis-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-5-[(4-(trifluoromethyl)phenyl)chlor-methyl]-pyridin-3-carbonsäure-methylester



1,85 g (3,416 mmol) der Verbindung aus Beispiel V werden in 500 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> p.a. unter Argon gelöst, auf -40°C gekühlt

EP 0 796 846 A1

und 0,745 ml (10,25 mmol; 3,0 eq.)  $\text{SOCl}_2$  mittels Spritze zugetropft. Man röhrt noch 30 min bei -40°C und lagert anschließend den Ansatz bei -30°C über Nacht. Danach wird bei Raumtemperatur (35 min.) weitergerührt bis zum vollständigen Umsatz (DC). Es wird auf 100 ml gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und 200 ml Essigester gegossen, die organische Phase abgetrennt, einmal mit 50 ml gesättigter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, im Vakuum eingeengt und der Rückstand durch Verreiben mit Petrolether kristallisiert.

Ausbeute: 1,42 g (74,6% d.Th.)  
 $R_f = 0,9$  ( $\text{A}_5$ )

10 **Beispiel VIII**

2-Bis-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-[4-(trifluormethylphenyl)-azidomethyl]pyridin-3-carbonsäure-methylester

15

20

25

30

35

0,9 g (1,607 mmol) der Verbindung aus Beispiel VII und 1,044 g (16,07 mmol; 10 eq.)  $\text{NaN}_3$  werden in 40 ml DMSO 4 h bei 80°C und danach 12 h bei Rautemperatur gerührt. Anschließend wird mit 100 ml Essigester versetzt, einmal mit Wasser und dreimal mit gesättigter  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, eingeengt und der Rückstand durch Verreiben mit Petrolether kristallisiert.

40

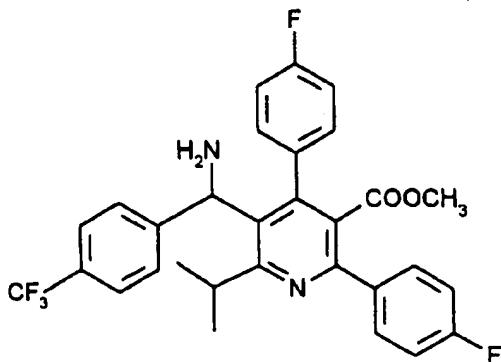
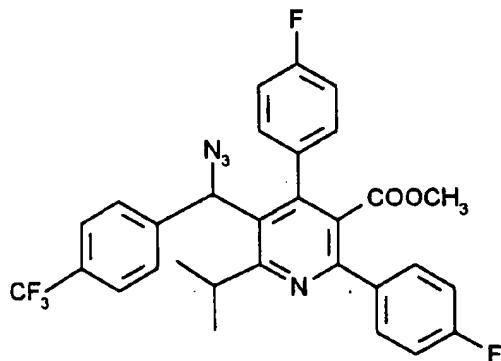
Ausbeute: 370 mg (40,7% d.Th.)  
 $R_f = 0,81$  ( $\text{A}_5$ )

**Beispiel IX**

45

50

55



EP 0 796 846 A1

630 mg (1,112 mmol) der Verbindung aus Beispiel VIII werden in 40 ml abs. CH<sub>3</sub>OH und 20 ml abs. THF in Gegenwart von 60 mg Pd/C (10%) mit Wasserstoff bei Normaldruck und 20°C über Nacht hydriert. Danach wird der Katalysator über Kieselgel abgesaugt, mit Methanol / THF (1:1) und THF nachgewaschen, und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird über 70 g Kieselgel durch Säulenchromatographie mit Toluol und Toluol / Essigester (7:3) gereinigt.

5

Ausbeuten: 1. Fraktion = 113 mg (18,8% d.Th.)  
2. Fraktion = 296 mg (49,3% d.Th.)

R<sub>f</sub> = 0,13 (A<sub>5</sub>)

10

Beispiel X

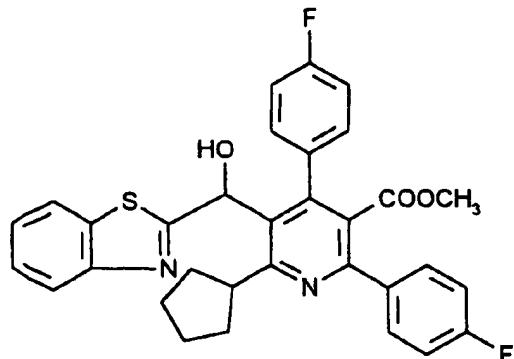
2,4-Bis-(4-fluorphenyl)-6-cyclopentyl-5-[2-(benzothiazol-2-yl)-hydroxymethyl]-pyridin-3-carbonsäure-methylester

15

20

25

30



Zu 230 mg (1,7 mmol) Benzothiazol in 20 ml THF p.a. gibt man unter Argon bei -78°C 1.04 ml (1,7 mmol) Butyllithium (1,6 molar in Hexan). Nach 5 min Rühren bei -78°C tropft man eine Lösung von 623 mg (1,478 mol) 2,4-Bis-(4-fluorphenyl)-6-cyclopentyl-5-formyl-pyridin-3-carbonsäure-methylester in 10 ml THF p.a. hinzu. Danach lässt man von -78°C bis auf Raumtemperatur ansteigen. Es wird auf Essigester / NH<sub>4</sub>Cl-Lösung unter Eiskühlung gegossen, die organische Phase einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt. Nach Chromatographie an 50 ml Kieselgel mit Toluol erhält man 466 mg (56,7% d.Th.).

35

40

45

50

55

Beispiel XI

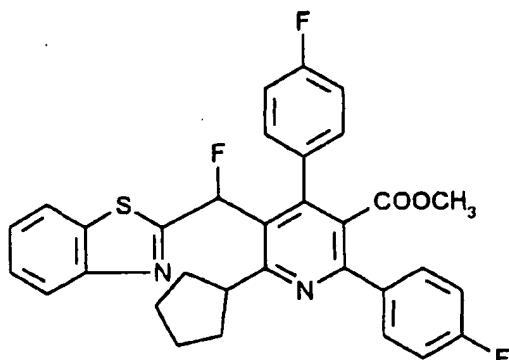
2,4-Bis-(4-fluorphenyl)-6-cyclopentyl-5-[2-(benzothiazol-2-yl)-fluormethyl]-pyridin-3-carbonsäure-methylester

5

10

15

20



Analog Beispiel VI werden 439 mg (0,789 mmol) der Verbindung aus Beispiel X mit 190,7 mg (1,183 mmol; 1,5 eq.) DAST in 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> p.a. umgesetzt.

25

Ausbeute: 350 mg (79,5% d.Th.)

R<sub>f</sub> = 0,47 (A<sub>5</sub>)Beispiel XII

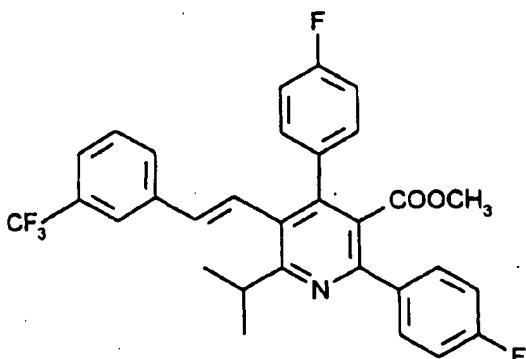
30

2,4-Bis-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-[2-(E/Z)-3-(trifluoromethylphenyl)-vinyl]pyridin-3-carbonsäure-methylester

35

40

45



50

1,755 g (3,5 mmol) 3-Trifluormethylbenzyl-triphenylphosphoniumbromid werden in 10 ml THF p.a. unter Argon bei 0°C tropfenweise mit 3,85 ml (3,85 mmol; 1,1 eq.) Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid (1,0 molar in Hexan) innerhalb von 10 min versetzt und 30 min bei 0°C gerührt. Dann gibt man 1,246 mg (3,15 mmol; 0,9 eq.) der Verbindung aus Beispiel IV in 2 ml THF tropfenweise in 10 min bei 0°C hinzu und röhrt 20 min bei 0°C und 80 min ohne Kühlung. Die Reaktionslösung wird mit gesättigter NH<sub>4</sub>Cl-Lösung versetzt und dreimal mit je 40 ml Essigester extrahiert. Die vereinigte Essigesterphasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an 60 ml Kieselgel 60 mit Toluol chromatographiert.

Ausbeute 1,22 g (72,1% d.Th.)

$R_f = 0,77$  (A<sub>4</sub>)

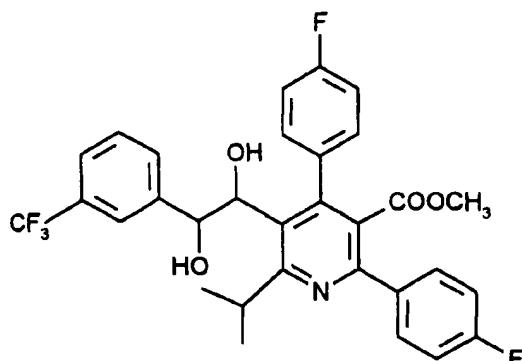
Beispiel XIII

- 5 2,4-Bis-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-5-[2-(3-trifluormethyl-phenyl)-1,2-dihydroxyethyl]-pyridin-3-carbonsäure-methylester

10

15

20



- 25 Eine Mischung von 300mg (0,559 mmol) der Verbindung aus Beispiel XII, 141 mg (1,2 mol; 2,1 eq) N-Methylmorpholin-N-oxid und 2,1 ml (0,168 mmol) einer 2,5%igen Osmiumtetroxid-Lösung in tert.Butanol ( $\approx 0,08$  mol OsO<sub>4</sub> x 1<sup>-1</sup>) wird bei Raumtemperatur über Nacht im Dunkeln (Ansatz mittels Alu-Folie umwickelt) gerührt. Nach Zugabe von 130 mg (1 mmol) Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> wird die Reaktionslösung mit 30 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 10 ml NaCl-Lösung und 10 ml Wasser verdünnt. Die CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-Phase wird abgetrennt, einmal mit NaCl-Lösung und Wasser gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der ölige Rückstand wird durch Chromatographie an 50 ml Kieselgel 60 mit Toluol und Toluol/Essigester (8:2) gereinigt.
- 30

Ausbeute: 140 mg (43,8% d.Th.)

$R_f = 0,18$  (A<sub>5</sub>)

35

Beispiel XIV

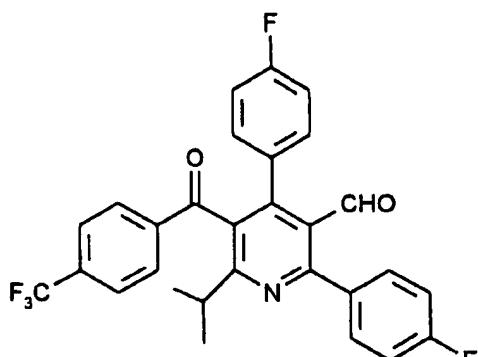
4,6-Bis-p-fluorphenyl-2-isopropyl-3-(p-trifluormethyl)-benzoyl-5-pyridin-carbaldehyd

40

45

50

55



Eine Lösung von 1,3 g (2,5 mmol) 4,6-Bis-p-fluorphenyl-5-hydroxymethyl-2-isopropyl-3-[(p-trifluormethylphenyl)-(hydroxy)-methyl]-pyridin in 50 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird bei RT mit einer Mischung aus 1 g (10 mmol) Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> und 2,2 g (10 mmol) PCC versetzt und über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird Kieselgel zugegeben, 20 min bei RT gerührt, über

EP 0 796 846 A1

Kieselgel filtriert, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gewaschen und das Filtrat eingeengt.

Ausbeute: 1,04 g (82% d.Th.)

$R_f$  = 0,46 (Toluol)

5

Beispiel XV

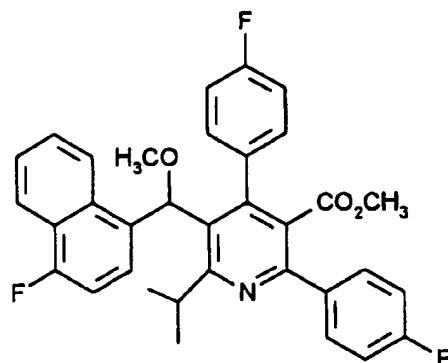
4,6-Bis-p-fluorphenyl-2-isopropyl-3-[{1-(4-fluornaphthyl)}-(methoxy)methyl]-5-pyridincarbonsäuremethylester

10

15

20

25



Zu einer Suspension von 55 mg NaH (80%) in 20 ml DMF wird unter Argon bei -10°C eine Lösung von 1 g (1,8 mmol) 4,6-Bis-p-fluorphenyl-2-isopropyl-3-[{1-(4-fluornaphthyl)}-(hydroxy)methyl]5-pyridin-carbonsäuremethylester in 10 ml 30 DMF zugetropft und 20 min gerührt. Anschließend wird bei -10°C eine Lösung von 0,14 ml (2,3 mmol)  $\text{CH}_3\text{I}$  in 5 ml DMF zugetropft. Nach 1 h Rühren wird langsam aufgetaut und 2 h bei RT nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird mit 20 ml 1 N AcOH versetzt, dreimal mit Essigester extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Produkt wird über Kieselgel 60 chromatographiert.

35 Ausbeute: 0,95 g (95% d.Th.)

$R_f$  = 0,53 (Toluol)

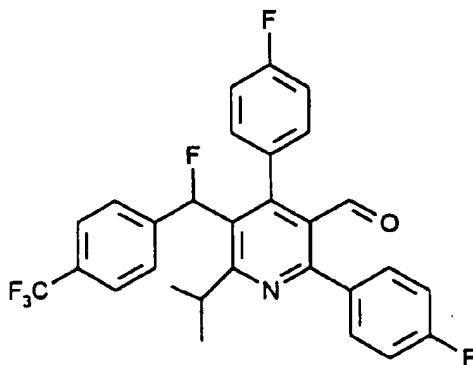
Beispiel XVI 4,6-Bis-p-fluorphenyl-2-isopropyl-3-[{(p-trifluormethylphenyl)(fluoro)methyl}5-pyridincarbaldehyd

40

45

50

55



9,0 g (17,5 mmol) der Verbindung 2,4-Bis-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-5-[4-trifluormethylphenyl]-fluormethyl]-3-hydroxy-methyl-pyridin (Beispiel 31) werden in 200 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei RT mit 3,56 g (34,9 mmol)  $\text{Al}_2\text{O}_3$  und 7,68 g (34,9 mmol) PCC 2 h gerührt. Anschließend wird Kieselgel zugegeben, 10 min gerührt, über Kieselgel filtriert, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  nachgewa-

schen und eingeengt.

Ausbeute: 7,49 g (84% d.Th.)  
 $R_f$  = 0,76 (Toluol)

5

### Beispiel XVII

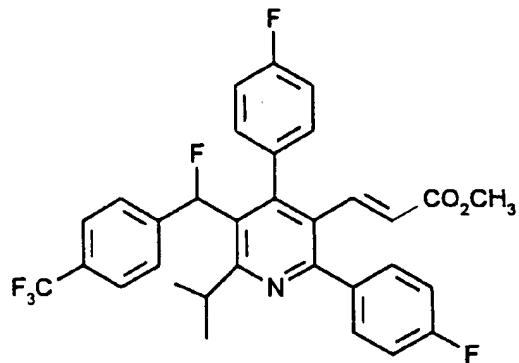
4,6-Bis-p-fluorphenyl-2-isopropyl-3-[*(p*-trifluormethylphenyl)-(*fluoro*)-methyl]-pyridin-5- $\alpha$ -propensäuremethylester

10

15

20

25



0,19 ml Diisopropylamin werden bei -78°C in 10 ml THF unter Argon mit 0,78 ml 1,6 N (1,25 mmol) n-BuLi versetzt, 5 min bei 0°C gerührt, bei -78°C mit 0,09 ml (1,1 mmol) Methylacetat versetzt und 30 min gerührt. Anschließend werden 0,40 g (0,78 mmol) der Verbindung aus Beispiel XVI in 10 ml THF gelöst zugetropft. Nach 4 h Rühren bei -78°C wird

30 Über Nacht aufgetaut. Unter Kühlung wird mit NH<sub>4</sub>Cl-Lösung und Wasser versetzt und zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und über Kieselgel 60 (Petrolether / Essigester = 10/1) chromatographiert.

Ausbeute: 0,11 g (25% d.Th.)  
 $R_f$  = 0,35 (Petrolether / Essigester = 9/1)

### Beispiel XVIII

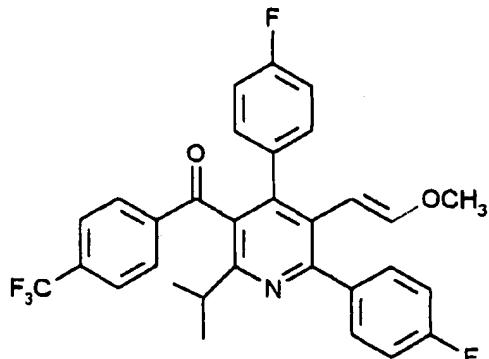
4,6-Bis-p-fluorphenyl-2-isopropyl-3-p-trifluormethylphenyl-benzoyl-5-pyridinacetaldehyd-methylenether

40

45

50

55



5,7 g (13,2 mmol) Methoxymethyl-triphenylphosphonium-bromid / Natriumamid (Instant-Ylid) werden in 100 ml THF

**EP 0 796 846 A1**

suspendiert, bei RT 20 min gerührt, tropfenweise mit einer Lösung von 2,7 g (5,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel XIV in 50 ml THF versetzt und über Nacht gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf Eiswasser gegeben, dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet, filtriert, eingeengt und über Kieselgel 60 (Petrolether / Essigester = 9/1) chromatographiert.

5

Ausbeute: 1,0 g (35% d.Th.)

$R_f$  = 0,6 (Petrolether / Essigester = 9/1)

**Beispiel XIX**

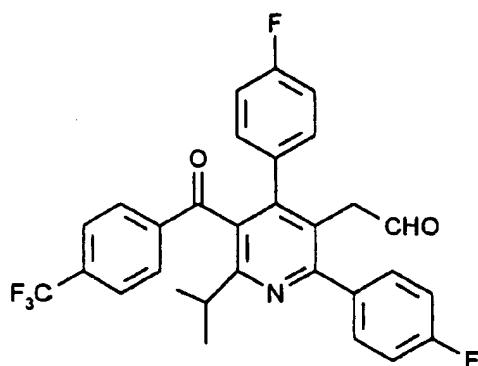
10

4,6-Bis-p-fluorphenyl-2-isopropyl-3-p-trifluormethyl-benzoyl-5-pyridin-acetaldehyd

15

20

25



30

Zu einer Lösung von 0,7 g (1,3 mmol) der Verbindung aus Beispiel XVIII in 30 ml  $\text{CH}_3\text{CN}$  werden unter Argon 0,2 g (1,3 mmol) NaI und 0,14 g (1,3 ml)  $(\text{CH}_2)_3\text{SiCl}$  zugegeben und 3 h bei RT gerührt. Nach erneuer Zugabe der gleichen Mengen NaI und  $\text{Me}_3\text{SiCl}$  wird über Nacht gerührt. Anschließend wird mit gesättigter wässriger  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung versetzt, dreimal mit Ether extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet, eingeengt und über Kieselgel 60 (Petrolether / Essigester = 10/1) chromatographiert.

35 Ausbeute: 0,38 g (55% d.Th.)

$R_f$  = 0,55 (Toluol)

40

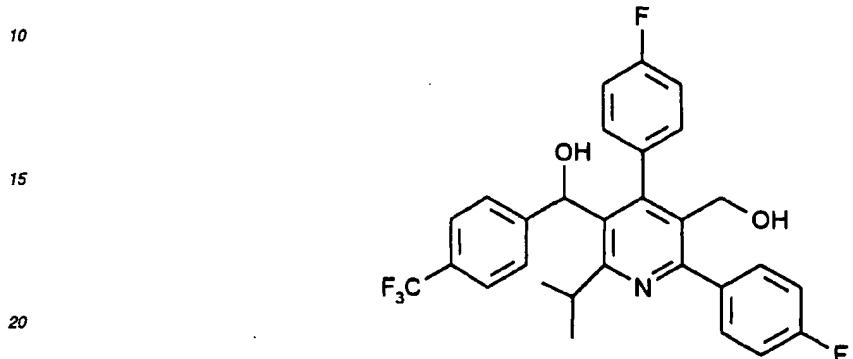
45

50

55

HerstellungsbeispieleBeispiel 1

- 5 4,6-Bis-(p-fluorophenyl)-5-hydroxymethyl-2-isopropyl-3-[(p-trifluormethylphenyl)-(hydroxy)-methyl]-pyridin

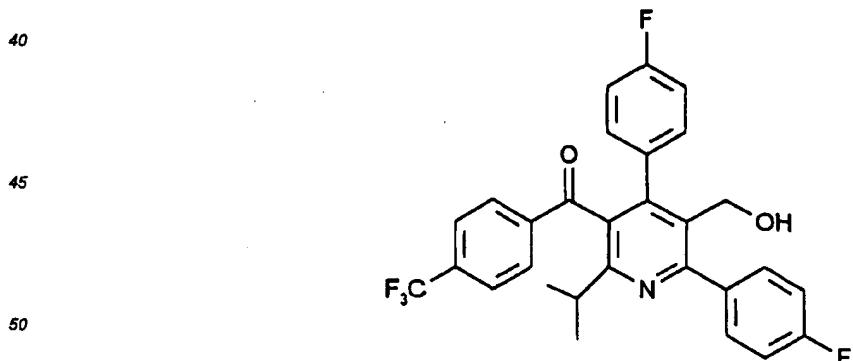


Zu 11 ml LiAlH<sub>4</sub> in THF (1 molare Lösung) wird unter Argon bei Reflux eine Lösung von 2 g (3,7 mmol) der Verbindung aus Beispiel V in 10 ml THF zugetropft und 1 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf 0°C abgekühlt, mit 20%iger wässriger Na-K-Tartratlösung versetzt, mit Wasser verdünnt und dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert, eingeengt und das Produkt wird über Kieselgel 60 (Toluol/Essigester = 9/1) chromatographiert.

30 Ausbeute: 1,38 g (73% d.Th.)  
R<sub>f</sub> = 0,20 (Toluol/Essigester = 9/1)

Beispiel 2

- 35 4,6-Bis-(p-fluorophenyl)-5-hydroxymethyl-2-isopropyl-3-p-trifluormethylbenzoylpyridin



55 Zu einer Suspension von 50 mg (0,1 mmol) der Verbindung aus Beispiel XIV in 10 ml CH<sub>3</sub>OH werden bei 0°C 4 mg (0,10 mmol) NaBH<sub>4</sub> zugegeben und nach Zusatz von 2 ml Dioxan wird 1 h gerührt. Zur Aufarbeitung wird mit 1 N AcOH angesäuert, dreimal mit Essigester extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingeengt.

Ausbeute: 48,3 mg (94% d.Th.)  
 $R_f = 0,39$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{CH}_3\text{OH} = 9/1$ )

**Beispiel 3**

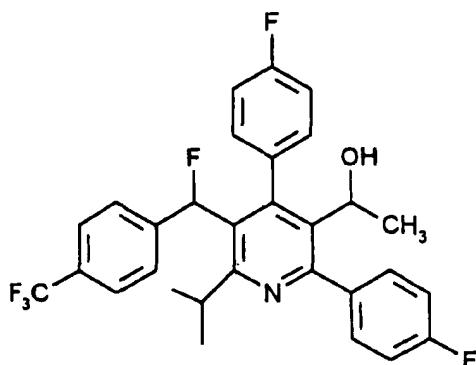
5

4,6-Bis-(p-fluorophenyl)-2-isopropyl-3-[(p-trifluormethylphenyl)-(fluoro)methyl]5-(1-hydroxyethyl)pyridin

10

15

20



25 700 mg (1,36 mmol) der Verbindung aus Beispiel XVI werden unter Argon bei - 78°C mit 0,54 ml (3 M in THF, 1,63 mmol) Methylmagnesiumbromid in 10 ml THF 3 h gerührt. Nach Zusatz von weiteren 0,27 ml 3 M (0,81 mmol)  $\text{CH}_3\text{MgBr}$  und 1 h Röhren wird erwärmt, 1 h nachgerührt, mit gesättigter wässriger  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  versetzt, auf pH 5 gebracht (1 N HCl), geschüttelt und getrennt. Die wässrige Phase wird nochmals mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, und die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung geschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 0,72 g (99,9% d.Th.)  
 $R_f = 0,36$  (Toluol)

**Beispiel 4**

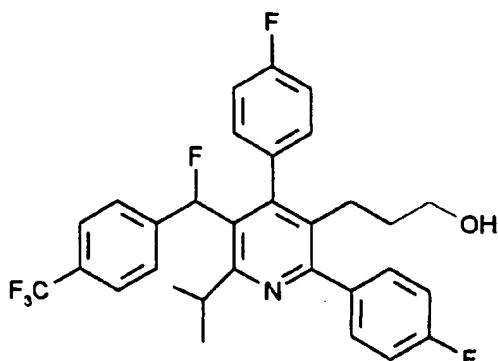
4,6-Bis-(p-fluorophenyl)-2-isopropyl-3-[(p-trifluormethylphenyl)-(fluoro)methyl]5-(3-hydroxy-1-propyl)pyridin

40

45

50

55



79 mg (0,14 mmol) der Verbindung aus Beispiel XVII werden in 4 ml THF unter Argon bei RT mit 0,37 ml 1 M (0,37 mmol)  $\text{LiAlH}_4$ -Lösung versetzt und 30 min gerührt. Anschließend wird in Eiswasser gegeben, mit 1 N HOAc auf pH 3 gestellt und dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet.

**EP 0 796 846 A1**

net, filtriert, eingeengt und über Kieselgel 60 (Petrolether / Essigester = 3/1) chromatographiert.

Ausbeute: 0,034 g (46% d.Th.)

R<sub>f</sub> = 0,38 (Petrolether 40/60 : Essigester 3:1)

5

**Beispiel 5**

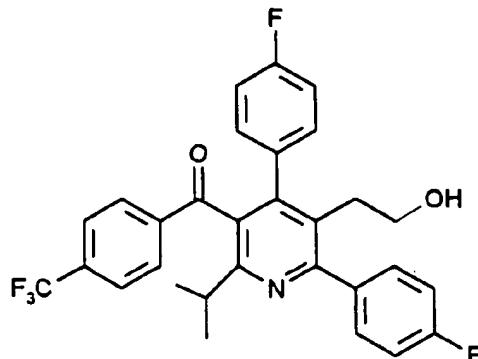
4,6-Bis-(p-fluorphenyl)-2-isopropyl-3-p-trifluormethylbenzoyl-5-(2-hydroxy-1-ethyl)-pyridin

10

15

20

25



30

0,05 g (0,1 mmol) der Verbindung aus Beispiel XIX werden in 20 ml EtOH suspendiert, mit 8 mg (0,2 mmol) NaBH<sub>4</sub> versetzt und 2 h bei RT gerührt. Anschließend wird mit Wasser versetzt, auf pH 5 gestellt (1 N AcOH) und dreimal mit 35 Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet, eingeengt und über Kieselgel 60 (Petrolether / Essigester = 3/1) chromatographiert.

Ausbeute: 0,03 g (65% d.Th.)

R<sub>f</sub> = 0,79 (Petrolether / Essigester = 2/1)

35

In Analogie zu den Vorschriften der Beispiele 1-5 werden die in den Tabellen 1-4 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

40

45

50

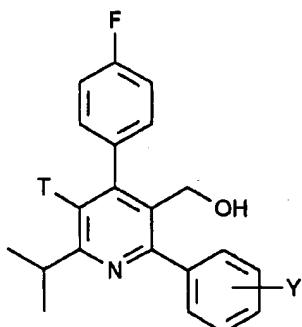
55

Tabelle 1:

5

10

15



20

25

30

35

40

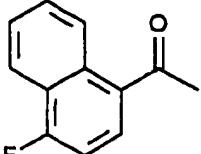
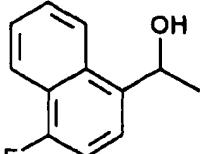
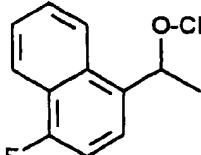
45

50

Bsp.-Nr.	T	Y	R <sub>f</sub>	Laufmittel
6		o-CH <sub>3</sub> , p-F	0,61	A <sub>1</sub>
7		o-CH <sub>3</sub> , p-F	0,53	A <sub>2</sub>
8		p-F	0,51	A <sub>1</sub>
9		p-F	0,58	A <sub>1</sub>

55

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Bsp.-Nr.	T	Y	R <sub>f</sub>	Laufmittel
10		p-F	0,51	A <sub>1</sub>
11		p-F	0,27	A <sub>1</sub>
12		p-F	0,47	A <sub>1</sub>

40

45

50

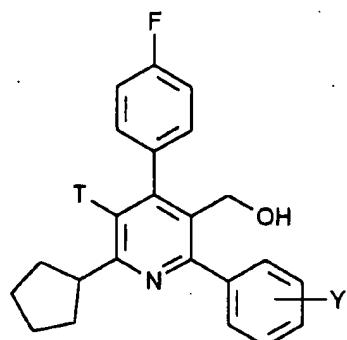
55

Tabelle 2:

5

10

15



20

25

30

35

40

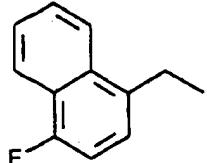
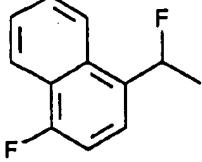
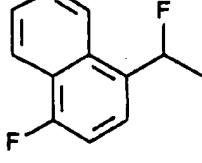
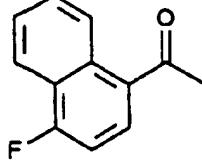
45

50

Bsp.-Nr.	T	Y	R <sub>f</sub>	Laufmittel
13		p-F	0,28	A <sub>3</sub>
14		m-CF <sub>3</sub>	0,58	A <sub>1</sub>
15		p-F	0,53	A <sub>1</sub>
16		m-CF <sub>3</sub>	0,51	A <sub>1</sub>

55

**Tabelle 2 (Fortsetzung)**

Bsp.-Nr.	T	Y	R <sub>f</sub>	Laufmittel
17		m-CF <sub>3</sub>	0,44	A <sub>1</sub>
18		p-F	0,56	A <sub>1</sub>
19		m-CF <sub>3</sub>	0,62	A <sub>1</sub>
20		p-F	0,57	A <sub>1</sub>

50

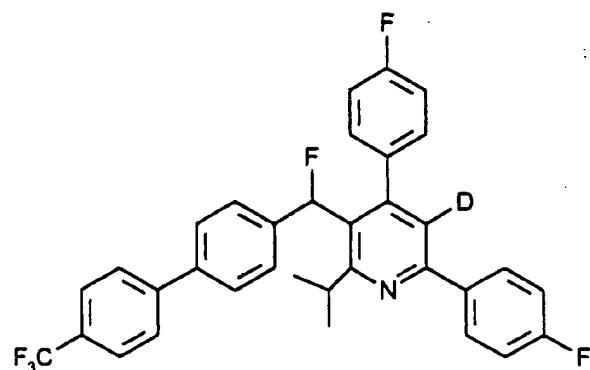
55

**Tabelle 3:**

5

10

15



20

25

Bsp.-Nr.	D	R <sub>f</sub>	Laufmittel
21	 $\text{OH}$ $(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$	0,39	A <sub>4</sub>

30

35

40

45

50

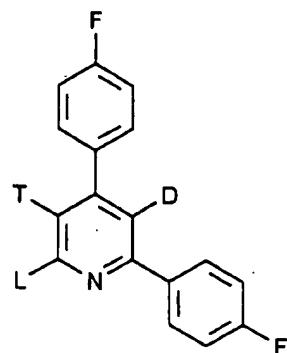
55

**Tabelle 4:**

5

10

15



20

25

30

35

40

45

50

Bsp.-Nr.	T	L	D	R <sub>f</sub>	Laufmittel
22		iPr		0,37	A <sub>1</sub>
23		iPr		0,35	A <sub>5</sub>
24		iPr		0,64	A <sub>6</sub>
25		iPr		0,28	A <sub>2</sub>
26		cPent		0,60	A <sub>1</sub>

55

**Tabelle 4 (Fortsetzung)**

Bsp.-Nr.	T	L	D	R <sub>f</sub>	Laufmittel
27		iPr		0,51	A <sub>1</sub>
28		iPr		0,28	A <sub>3</sub>
29		iPr		0,48	A <sub>1</sub>
30		cPent		0,53	A <sub>1</sub>

35

40

45

50

55

Beispiel 31

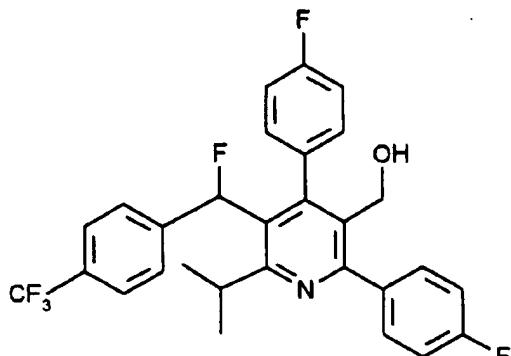
2,4-Bis-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-5-[4-(trifluormethylphenyl)-fluormethyl]-3 hydroxymethyl-pyridin

5

10

15

20



Unter Argon erwärmt man eine Mischung von 23,04 mg (0,607 mmol; 1,1 eq.) LiAlHH<sub>4</sub> und 5 ml THF p.a. auf 60°C bis 80°C und läßt 0,3 g (0,552 mmol) der Verbindung aus Beispiel VI gelöst in 5 ml THF zutropfen. Danach wird 1 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen auf 0°C gibt man 5 ml einer 20%igen Kaliumnatriumtartrat-Lösung und 10 ml Wasser hinzu und extrahiert zweimal mit je 80 ml Essigester. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an 60 g Kieselgel 60 zunächst mit Toluol und anschließend mit Toluol / Essigester (9:1) chromatographiert.

30 Ausbeute: 156 mg (54,9% d.Th.)  
R<sub>f</sub> = 0,53 (Toluol / Essigester 9:1)

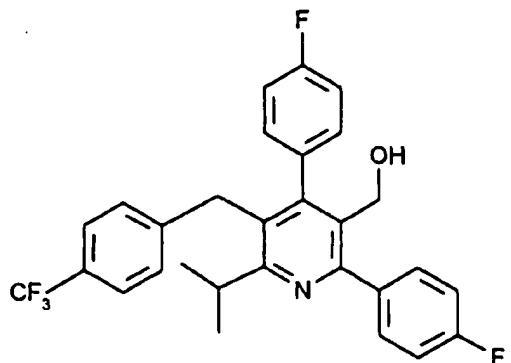
Beispiel 32

35 2,4-Bis-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-5-(4-trifluormethylbenzyl)-3-hydroxymethylpyridin

40

45

50



55 11,2 mg (0,295 mmol; 3,0 eq.) LiAlH<sub>4</sub> werden unter Argon in 2 ml THF p.a. bei 80°C suspendiert. 55 mg (0,0982 mmol) der Verbindung aus Beispiel VII in 2 ml THF p.a. werden bei 80°C zugetropft. Nach 8 h Rühren bei 80°C wird die Lösung auf 20°C gekühlt, mit 5 ml 20%iger Kaliumnatriumtartrat-Lösung versetzt, zweimal mit 20 ml Essigester extrahiert, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und die organische Phase eingeengt. Der Rückstand wird durch Kieselgelchromatografie mit Toluol gereinigt.

Ausbeute: 36 mg (73,0% d.Th.)

 $R_f$  = 0,58 (Toluol / Essigester 9:1)**Beispiel 33**

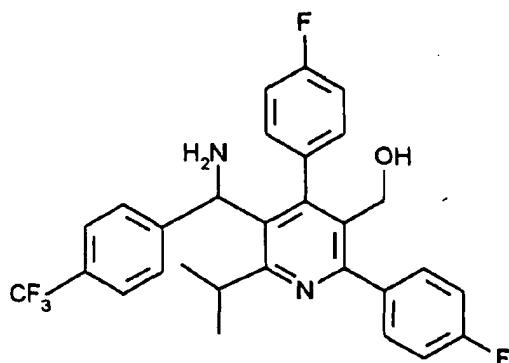
5

2,4-Bis-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-[4-(trifluormethylphenyl)-aminomethyl]-3-hydroxymethyl-pyridin

10

15

20



- 25 90 mg (0,167 mmol) der Verbindung aus Beispiel IX werden unter Argon in 5 ml Toluol p.a. bei -78°C gelöst und 0,84 ml (1 mmol; 6 eq.) Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H; 1,2 molar in Toluol) aus einer Spritze zugegeben. Man röhrt noch 15 min bei -78°C und lagert danach die Reaktionslösung bei -30°C über Nacht. Anschließend kühlte man auf -78°C ab, gibt 2 ml 20%ige Kaliumnatriumtartrat-Lösung hinzu und verdünnt mit Toluol. Die Lösung wird einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (40 g) mit Toluol und Toluol/Essigester (8:2) gereinigt.
- 30

Ausbeute: 60 mg (70,3% d.Th.)

 $R_f$  = 0,27 (A<sub>11</sub>)35 **Beispiel 34**

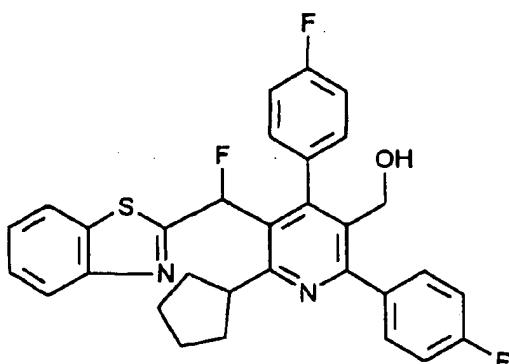
2,4-Bis-(4-fluorophenyl)-6-cyclopentyl-5-[2-(benzothiazol-2-yl)-fluormethyl]-3-hydroxymethyl-pyridin

40

45

50

55



Nach Beispiel 31 werden 450 mg (0,9 mmol) der Verbindung aus Beispiel XI mit 44,4 mg (1,171 mmol; 1,3 eq) LiAlH<sub>4</sub> in 30 ml THF zum Alkohol reduziert.

Ausbeute: 182 mg (42,6% d.Th.)  
 $R_f$  = 0,45 (Toluol / Essigester 9:1)

Nach den oben angegebenen Vorschriften werden die in den Tabellen 5 - 8 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

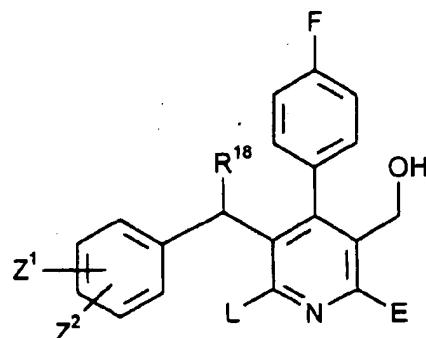
5

**Tabelle 5:**

10

15

20



25

30

35

Bsp.-Nr.	E	R <sup>18</sup>	Z <sup>1/Z<sup>2</sup></sup>	L	R <sub>f</sub> (LM)
35		F	p-CF <sub>3</sub> / H		0,2 (A <sub>7</sub> )
36		F	p-CF <sub>3</sub> / H		0,44 (A <sub>4</sub> )

40

45

50

55

**Tabelle 5** (Fortsetzung)

Bsp.-Nr.	E	R <sup>18</sup>	Z <sup>1</sup> /Z <sup>2</sup>	L	R <sub>f</sub> (LM)
37		F	p-CF <sub>3</sub> / H		0,57 (A <sub>5</sub> )
38		F	p-CF <sub>3</sub> / H		0,23 (A <sub>7</sub> )
39		H	p-CF <sub>3</sub> / H		0,22 (A <sub>7</sub> )
40		F	p-CF <sub>3</sub> -phenyl- / H		0,26 (A <sub>7</sub> )
41		H	p-CF <sub>3</sub> / H		0,30 (A <sub>5</sub> )
42 Racemat		F	p-CF <sub>3</sub> / H		0,6 (A <sub>5</sub> )
43 Enantiomer I		F	p-CF <sub>3</sub> / H		0,6 (A <sub>5</sub> )
44 Enantiomer II		F	p-CF <sub>3</sub> / H		0,6 (A <sub>5</sub> )
45		F	p-CF <sub>3</sub> O- / H		0,41 (A <sub>5</sub> )

**Tabelle 5** (Fortsetzung)

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Bsp.-Nr.	E	R <sup>18</sup>	Z <sup>1</sup> /Z <sup>2</sup>	L	R <sub>f</sub> (LM)
46		F	o,p-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		0,60 (A <sub>5</sub> )
47		F	p-CF <sub>3</sub> / H		0,67 (A <sub>5</sub> )
48		F	p-CF <sub>3</sub> / H		0,59 (A <sub>5</sub> )
49		F	o,p(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		0,43 (A <sub>5</sub> )
50		F	p-CF <sub>3</sub> / H		0,29 (A <sub>7</sub> )
51		F	p-CF <sub>3</sub> / H		0,54 (A <sub>5</sub> )
52		F	p-CF <sub>3</sub> / H		0,33 (A <sub>7</sub> )
53		F	p-CF <sub>3</sub> / H		0,57 (A <sub>5</sub> )
54		H	p-F / H		0,48 (A <sub>5</sub> )

**Tabelle 5** (Fortsetzung)

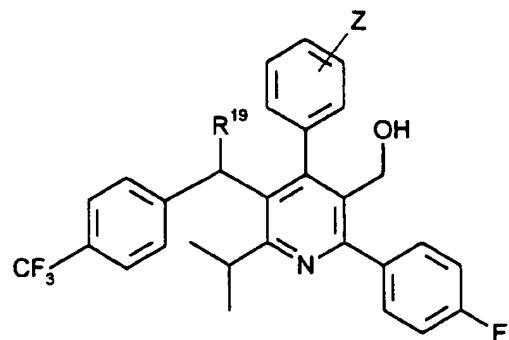
Bsp.-Nr.	E	R <sup>18</sup>	Z <sup>1</sup> /Z <sup>2</sup>	L	R <sub>f</sub> (LM)
55		F	p-CF <sub>3</sub> / H		0,53 (A <sub>5</sub> )
56		F	p-CF <sub>3</sub> O- / H		0,26 (A <sub>4</sub> )
57		F	p-Ph / H		0,51 (A <sub>5</sub> )
58		F	3,5-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>		0,67 (A <sub>5</sub> )
59		F	m-CF <sub>3</sub> O- / H		0,26 (A <sub>4</sub> )
60		H	m-Phe / H		0,51 (A <sub>5</sub> )
61		F	m-Phe / H		0,62 (A <sub>5</sub> )
62		OH	m-Phe / H		0,27 (A <sub>5</sub> )

**Tabelle 6:**

5

10

15



20

25

Bsp.-Nr.	Z	R <sup>19</sup>	R <sub>f</sub> (LM)
63	m-Cl	H	0,68 (A <sub>5</sub> )
64	m-Cl	F	0,62 (A <sub>5</sub> )
65	m-CH <sub>3</sub>	F	0,59 (A <sub>5</sub> )

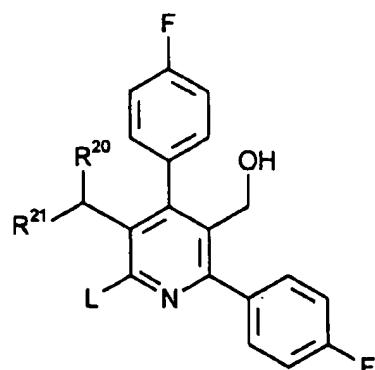
**Tabelle 7:**

30

35

40

45

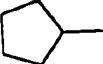
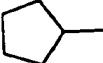
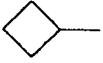
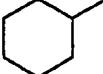
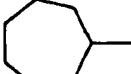
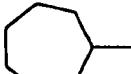
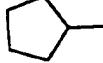
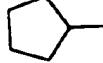


50

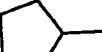
Bsp.-Nr.	R <sup>20</sup>	R <sup>21</sup>	L	R <sub>f</sub> (LM)
66	F	2-Naphthyl		0,59 (A <sub>5</sub> )

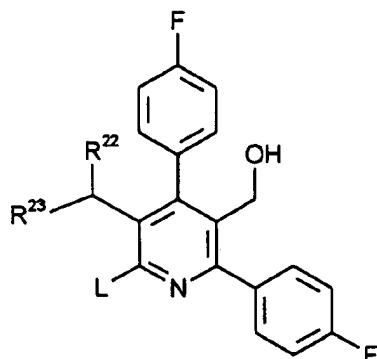
55

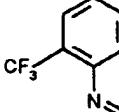
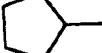
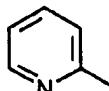
**Tabelle 7 (Fortsetzung)**

Bsp.-Nr.	R <sup>20</sup>	R <sup>21</sup>	L	R <sub>f</sub> (LM)
67	F	1-Naphthyl		0,57 (A <sub>5</sub> )
68	F	2-Naphthyl		0,5 (A <sub>5</sub> )
69	F	1-Naphthyl		0,76 (A <sub>5</sub> )
70	F	2-Naphthyl		0,80 (A <sub>5</sub> )
71	OH	2-Naphthyl		0,52 (A <sub>5</sub> )
72	F	1-Naphthyl		0,55 (A <sub>5</sub> )
73	F	2-Naphthyl		0,60 (A <sub>5</sub> )
74	F	5-CF <sub>3</sub> -Naphthyl-1		0,33 (A <sub>4</sub> )
75	H	5-CF <sub>3</sub> -Naphthyl-1		0,2 (A <sub>4</sub> )

**Tabelle 7 (Fortsetzung)**

Bsp.-Nr.	R <sup>20</sup>	R <sup>21</sup>	L	R <sub>f</sub> (LM)
76	F	5-CF <sub>3</sub> -Naphthyl-1		0,24 (A <sub>7</sub> )
77	OH	6-CH <sub>3</sub> O-Naphthyl-2		0,29 (A <sub>5</sub> )

**Tabelle 8:**

Bsp.-Nr.	R <sup>22</sup>	R <sup>23</sup>	L	R <sub>f</sub> (LM)
78	F			0,44 (A <sub>5</sub> )
79	F			0,18 (A <sub>5</sub> )

**Tabelle 8 (Fortsetzung)**

5

10

15

20

25

Bsp.-Nr.	R <sup>22</sup>	R <sup>23</sup>	L	R <sub>f</sub> (LM)
80	H			0,13 (A <sub>5</sub> )
81	F			0,37 (A <sub>5</sub> )
82	F			0,62 (A <sub>5</sub> )

30

**Beispiel 83**

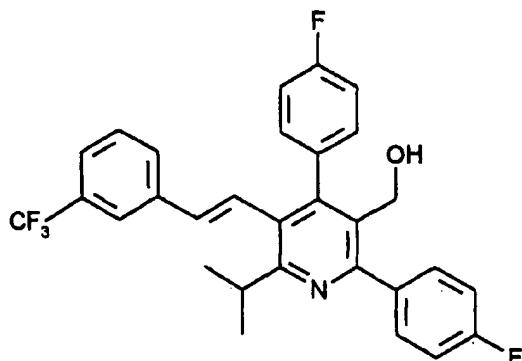
2,4-Bis-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-5-[2-(3-trifluormethyl-phenyl)vinyI]-3-hydroxymethyl-pyridin

35

40

45

50



55

Unter Argon gibt man zu einer Lösung von 269 mg (0,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel XII in 10 g trockenem Toluol bei -78°C 3,0 ml (3 mmol; 6 eq.) DIBAL-H hinzu und röhrt danach ohne Kältebad 4 h bis auf +15°C. 40 ml Essigester und 20 ml einer 20%igen Kaliumnatriumtartrat-Lösung fügt man hinzu und röhrt 10 min. Die wäßrige Phase wird abgetrennt, die organische Schicht über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und eingeengt.

Ausbeute: 250 mg (98% d.Th.)

R<sub>f</sub> = 0,38 (A<sub>4</sub>)

Beispiel 84

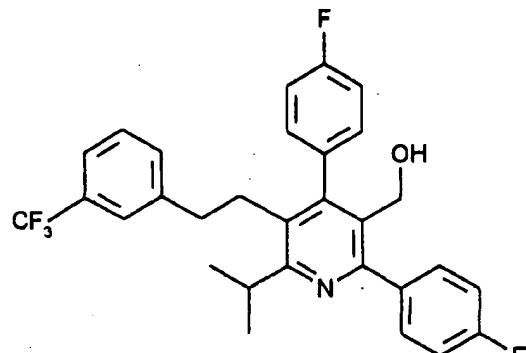
2,4-Bis-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-5-[2-(3-trifluormethyl-phenyl)ethyl]-3-hydroxymethyl-pyridin

5

10

15

20



30

Beispiel 85

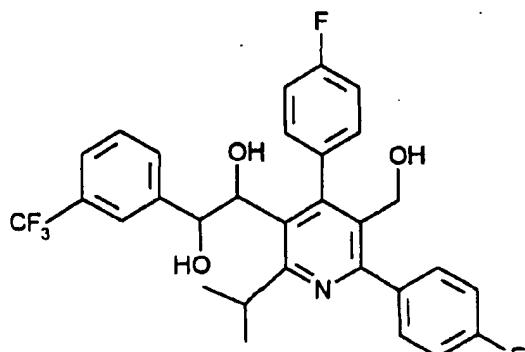
2,4-Bis-(4-fluorphenyl)-6-isopropyl-5-[2-(3-trifluormethyl-phenyl)-1,2-dihydroxyethyl]-3-hydroxymethyl-pyridin

35

40

45

50



55

Analog Beispiel 33 werden 76 mg (0,133 mmol) der Verbindung aus Beispiel XIII mit 0,33 ml (0,333 mmol, 2,5 eq.) DIBAL-H (1 molar in Toluol) umgesetzt.

Ausbeute: 31 mg (43% d.Th.)

R<sub>f</sub> = 0,16 (Toluol / Essigester 8:2)

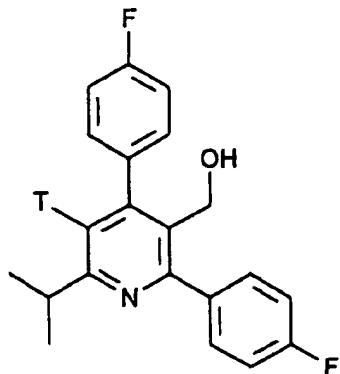
Nach diesen Vorschriften werden die in den Tabellen 9 und 10 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Tabelle 9:

5

10

15



20

25

30

35

40

45

50

55

Bsp.-Nr.	T	R <sub>f</sub> (LM)
86		0,24 (A <sub>5</sub> )
87		0,58 (A <sub>5</sub> )
88		0,18 (A <sub>4</sub> )

**Tabelle 9 (Fortsetzung)**

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Bsp.-Nr.	T	R <sub>f</sub> (LM)
89		0,21 (A <sub>5</sub> )
90		0,09 (A <sub>8</sub> )
91		0,59 (A <sub>5</sub> )
92		0,55 (A <sub>5</sub> )
93		0,56 (A <sub>5</sub> )
94		0,45 (A <sub>9</sub> )
95 (E-Isomer)		0,58 (A <sub>5</sub> )

**Tabelle 9** (Fortsetzung)

Bsp.-Nr.	T	R <sub>f</sub> (LM)
96 (Z-Isomer)		0,73 (A <sub>5</sub> )
97		0,31 (A <sub>10</sub> )
98		0,27 (A <sub>10</sub> )
99		0,33 (A <sub>4</sub> )
100		0,15 (A <sub>4</sub> )
101		0,13 (A <sub>5</sub> )

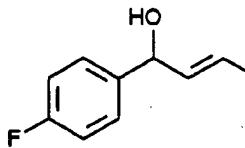
**Tabelle 9 (Fortsetzung)**

5

10

15

20

Bsp.-Nr.	T	R <sub>f</sub> (LM)
102		0,51 (A <sub>11</sub> )
103		0,36 (A <sub>5</sub> )

**Tabelle 10:**

25

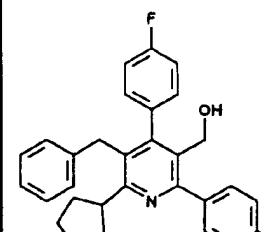
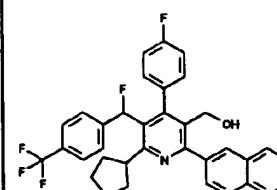
30

35

40

45

50

Bsp.-Nr.	Struktur	R <sub>f</sub> (LM)
104		0,55 (Tol / EE = 9 : 1)
105		0,39 (PE / EE = 85 : 15)

55

**Tabelle 10 (Fortsetzung)**

5

10

15

20

25

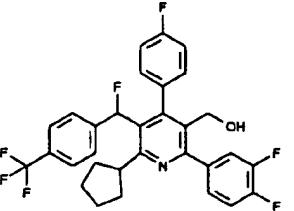
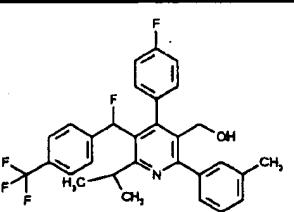
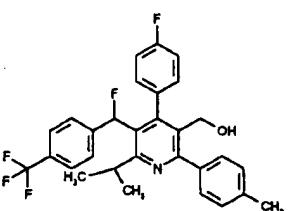
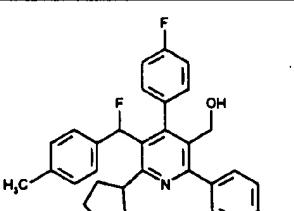
30

35

40

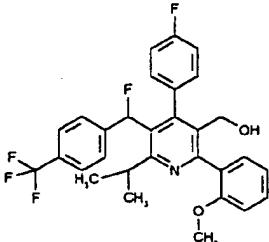
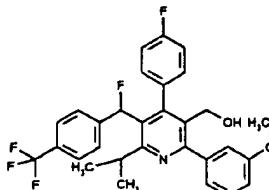
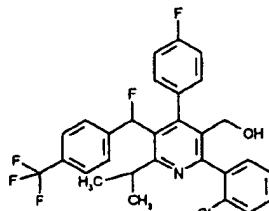
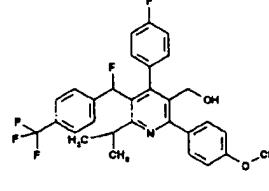
45

50

Bsp.-Nr.	Struktur	R <sub>f</sub> (LM)
106		0,42 (PE / EE = 85 : 15)
107		0,19 (PE / EE = 9 : 1)
108		0,2 (PE / EE = 9 : 1)
109		0,70 (Tol / EE = 9 : 1)

55

**Tabelle 10 (Fortsetzung)**

5	Bsp.-Nr.	Struktur	R <sub>f</sub> (LM)
10	110		0,22 (PE / EE = 8:2)
15	111		0,32 (PE / EE 8 : 2)
20	112		0,27 (PE : EE 8 : 2)
25	113		0,29 (PE / EE 8 : 2)
30			
35			
40			
45			
50			
55			

**Tabelle 10 (Fortsetzung)**

5	Bsp.-Nr.	Struktur	R <sub>f</sub> (LM)
10	114		0,26 (PE / EE 8 : 2)
15	20		0,34 (PE / EE 85 : 15)
25	30		0,36 (PE / EE 9 : 1)
35	40		0,18 (PE / EE 85 : 15)
45	50		

**Tabelle 10** (Fortsetzung)

5

10

15

20

25

30

35

40

45

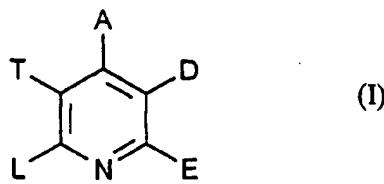
50

Bsp.-Nr.	Struktur	R <sub>f</sub> (LM)
118		0,26 (PE / EE 85 : 15)
119		0,29 (PE / EE 85 : 15)
120		0,07 (PE / EE 9 : 1)

**Patentansprüche**

55

1. 2-Aryl-substituierte Pyridine der allgemeinen Formel (I)



10

in welcher

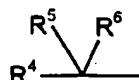
15 A und E gleich oder verschieden sind und für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls bis zu 5-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Hydroxalkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 7 Kohlenstoffatomen, oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> substituiert ist, worin

20 R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

25 D für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das durch Hydroxy substituiert ist,

30 L für Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch Hydroxy substituiert ist,

35 T für einen Rest der Formel  
R<sup>3</sup>-X- oder



40 steht,  
worin

45 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden sind und Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, oder einen 5- bis 7-gliedrigen aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Halogen, Hydroxy, Carboxyl, Nitro, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl, Phenoxy oder Phenylthio substituiert sind, die ihrerseits durch Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können,

50 und/oder die Cyclen gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> substituiert sind, worin

R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> haben,

55 X geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach durch Hydroxy oder Halogen substituiert sind,

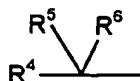
R<sup>5</sup> Wasserstoff bedeutet,  
und

**EP 0 796 846 A1**

- R<sup>6</sup>** Wasserstoff, Halogen, Mercapto, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> bedeutet, worin
- 5      **R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup>** gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> haben, oder
- 10     **R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup>** gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom eine Carbonylgruppe bilden,  
und deren Salze.

**2. 2-Aryl-substituierte Pyridine der Formel nach Anspruch 1, in welcher**

- 15     **A und E** gleich oder verschieden sind und für Phenyl oder Naphthyl stehen, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup> substituiert sind, worin
- 20     **R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup>** gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- 25     **D** für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen steht, das durch Hydroxy substituiert ist,
- 30     **L** für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl steht, oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder durch Hydroxy substituiert ist,
- 35     **T** für einen Rest der Formel  
R<sup>3</sup>—X— oder



- 40     steht,  
worin
- 45     **R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>** gleich oder verschieden sind und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten, oder Naphthyl, Phenyl, Pyridyl, Chinolyl, Indolyl, Benzthiazolyl oder Tetrahydronaphthalinyl bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Carboxyl, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Acyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl, Phenoxy oder Phenylthio substituiert sind, die ihrerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können,  
und/oder die Cyclen gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> substituiert sind, worin
- 55     **R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup>** gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> haben,
- 55     **X** geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach durch Hydroxy oder Fluor substituiert sind,
- 55     **R<sup>5</sup>** Wasserstoff bedeutet,  
und

**EP 0 796 846 A1**

**R<sup>6</sup>** Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Azido, Trifluormethyl, Hydroxy, Mercapto, Trifluormethoxy, geradketiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> bedeutet,  
worin

**5 R<sup>9</sup> und R<sup>10</sup>** gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> haben,  
oder

**10 R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup>** gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom eine Carbonylgruppe bilden,  
und deren Salze.

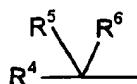
**3. 2-Aryl-substituierte Pyridine der Formel nach Anspruch 1, in welcher**

**15 A und E** gleich oder verschieden sind und für Phenyl oder Naphthyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

**20 D** für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht, das durch Hydroxy substituiert ist,

**25 L** für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl steht, oder  
für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Cyclopentyl oder Cyclohexyl substituiert ist,

**T** für einen Rest der Formel  
R<sup>3</sup>—X— oder



**35**  
steht,  
worin

**40 R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup>** gleich oder verschieden sind und Cyclopropyl, Phenyl, Pyridyl, Chinolyl, Indolyl, Naphthyl, Benzthiazolyl oder Tetrahydronaphthalinyl bedeuten, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Carboxyl, Amino, durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Phenyl, Phenoxy oder Phenylthio substituiert sind, die ihrerseits durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können,  
worin

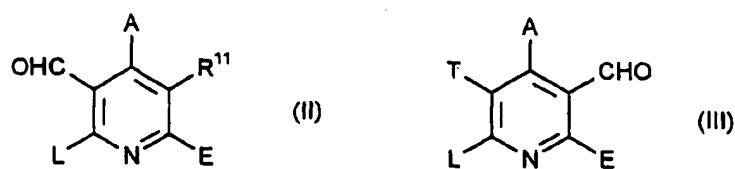
**45 X** geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkenyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach durch Hydroxy oder Fluor substituiert sind,

**50 R<sup>5</sup>** Wasserstoff bedeutet,  
und

**55 R<sup>6</sup>** Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Azido, Amino, Trifluormethyl, Hydroxy, Trifluormethoxy, Methoxy oder Mercapto bedeutet,  
oder

**R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup>** gemeinsam mit dem Kohlenstoffatom eine Carbonylgruppe bilden,  
und deren Salze.

4. 2-Aryl-substituierte Pyridine der Formel nach Anspruch 1, in welcher
    - A für Phenyl steht, das gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy substituiert ist.
  5. 2-Aryl-substituierte Pyridine nach Anspruch 1 bis 4 zur therapeutischen Anwendung.
  6. Verfahren zur Herstellung von 2-Aryl-substituierten Pyridinen nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (II) oder (III)



### **in welcher**

A, E, L und T die oben angegebene Bedeutung haben, und

R<sup>11</sup> für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

entweder zunächst mit Grignard- oder Wittig-Reagenzien in inerten Lösemitteln umsetzt, gegebenenfalls weitere Derivatisierung nach üblichen Methoden durchführt und anschließend in inerten Lösemitteln reduziert, oder im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (III) direkt Reduktionen, gegebenenfalls über mehrere Stufen, durchführt.

7. Arzneimittel enthaltend 2-substituierte Pyridine nach Anspruch 1 bis 4 sowie ein pharmakologisch unbedenkliches Formulierungshilfsmittel.

#### **8. Arzneimittel nach Anspruch 7 zur Behandlung von Lipoproteinaemia und Hyperlipoproteinaemia.**

## 9. Verwendung von 2-Aryl-substituierten Pyridinen nach Anspruch 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln

**10. Verwendung nach Anspruch 9 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Lipoproteinaemia und Hyperlipoproteinaemia.**

40

45

50

55



Europäisches  
Patentamt

## EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 97 10 3813

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kenntzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrieb Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
Y	EP 0 603 699 A (BAYER AG) 29.Juni 1994 * Beispiele 1-5 *	1,5	C07D213/30 C07D213/50 C07D213/38
Y	EP 0 306 929 A (WARNER LAMBERT CO) 15.März 1989 * formula II, claim 1 *	1,5	C07D401/06 C07D417/06 A61K31/44
X	EP 0 307 342 A (HOECHST AG) 15.März 1989 * compounds XVI; table 7 *	1	
Y	* Ansprüche *	1,5	
Y	EP 0 356 788 A (SQUIBB & SONS INC) 7.März 1990 * Beispiele 1-3,40-48 *	1,5	
Y,D	EP 0 325 130 A (BAYER AG) 26.Juli 1989 * Seite 83; Beispiel 115 *	1,5	
<b>RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)</b> C07D A61K			
Der vorliegende Recherchebericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
BERLIN	4.Juli 1997	Frelon, D	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
<small>EPO FORM 150.03.92 (P4000)</small>			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**